



HAL
open science

Influence des systèmes dopaminergiques sur les processus d'interférence émotionnelle : une étude en IRM fonctionnelle

Vanessa Fleury-Nissen

► **To cite this version:**

Vanessa Fleury-Nissen. Influence des systèmes dopaminergiques sur les processus d'interférence émotionnelle : une étude en IRM fonctionnelle. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00628909

HAL Id: dumas-00628909

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00628909v1>

Submitted on 4 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

**Présentée par
Vanessa Fleury-Nissen**

**INFLUENCE DES SYSTEMES DOPAMINERGIQUES SUR LES
PROCESSUS D'INTERFERENCE EMOTIONNELLE :
UNE ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE**

Soutenue le : 14 Avril 2010

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Pr Pierre Pollak (Université Joseph Fourier (UJF), Inserm U 836, CHU Grenoble)

Membres :

Pr Paul Krack (UJF, Inserm U 836, CHU Grenoble), Directeur de thèse

Pr Alexandre Krainik (UJF, Inserm U 836, CHU de Grenoble)

Dr Virginie Czernecki (Inserm CRICM UMR S975, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière)

Dr Mircea Polosan (Inserm U 836, CHU de Grenoble)

A mes parents,

Remerciements

J'exprime mon immense gratitude aux participants, patients et témoins, qui ont bien voulu se prêter à la longue et obscure expérience IRM. Sans eux, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Je remercie particulièrement mon directeur de thèse, le Professeur Paul Krack, qui m'a permis de travailler sur ce passionnant sujet.

Je remercie le Professeur Pierre Pollak d'avoir accepté de présider mon jury, et particulièrement de m'avoir dispensé son enseignement avec passion. Je me réjouis d'être bientôt accueillie au sein de son service.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance au Docteur Emilie Cousin pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée tout au long de ce travail. Je lui souhaite d'avoir les plus beaux jumeaux du monde.

Un très grand merci au Docteur Virginie Czernecki pour ses conseils avisés et ses encouragements.

Mes remerciements les plus sincères à Irène Troprès, au Professeur Alexandre Krainik et Laurent Lamalle pour leur aide précieuse lors des expériences IRM.

Merci également aux neuropsychologues cliniques, Catherine Dalmolin, Claire Ardouin et Emmanuelle Schmitt qui ont participé à la passation des bilans neuropsychologiques.

Merci au Docteur Valérie Fraix pour sa contribution aux analyses statistiques.

Merci au Docteur Mircea Polosan pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à remercier l'Association France Parkinson et la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation qui ont rendu ce travail possible grâce à leurs financements.

Last but not least, très tendrement à Michael, mon mari, qui m'a supportée durant ce long chemin de thèse et qui m'a apporté un soutien sans faille.

Je dédie mon travail à ma famille, particulièrement à mes parents, pour leur patience et leur entière disponibilité. Merci à ma sœur Nady et à mon frère Pierre qui ont su comprendre mon indisponibilité à leur égard, et enfin, merci à Emma, le soleil de mes jours et de mes nuits...

Table des matières

Table des matières	4
Résumé	8
Liste des abréviations	10
Première partie : CADRE THEORIQUE	11
I. Introduction	12
II. L'attention	12
II.1. Définition	12
II.2. Composantes de l'attention	13
II.2.1 Alerte ou vigilance	13
II.2.2 Attention sélective	14
II.2.3 Commande attentionnelle	14
II.3. Evaluation clinique de l'attention	15
II.3.1 Alerte	15
II.3.2 Attention sélective	15
II.3.3 Commande attentionnelle	15
II.4. Modèles et réseaux cérébraux de l'attention	16
II.4.1 Modèle de Mesulam	16
II.4.2 Modèle de La Berge	17
II.4.3 Modèle de Posner	19
II.4.4 Neuroanatomie fonctionnelle du test de Stroop	22
II.5. Influence des émotions sur l'attention	23
II.5.1 Test de Stroop émotionnel	23
II.5.2 Hypothèses fonctionnelles	25
II.5.3 Hypothèses neuro-anatomiques	25

II.5.4 Hypothèses neurochimiques.....	28
A. Rappel anatomique	28
B. Maladie de Parkinson et résistance à l'interférence cognitive	29
C. Maladie de Parkinson et résistance à l'interférence émotionnelle	30
D. Addictions et résistance à l'interférence émotionnelle.....	31
II.5.5 Limites du SE.....	31
II.5.6 Tâche du SE modifié : description de la tâche d'Etkin	32
III. Troubles attentionnels dans la maladie de Parkinson.....	33
III.1 Alerte.....	33
III.2 Attention sélective	33
III.3 Commande attentionnelle.....	34
IV. Troubles émotionnels dans la maladie de Parkinson	34
IV.1 Troubles de la reconnaissance des émotions	35
IV.1.1 Trouble de la reconnaissance des émotions visuelles	35
A. Trouble de la reconnaissance des expressions faciales	35
a) Résultats des études.....	35
b) Substrat neuroanatomique	36
c) Rôle de la dopamine	36
B. Trouble de la reconnaissance des images émotionnelles.....	37
IV.1.2 Trouble de la reconnaissance d'émotions auditives	37
A. Résultats des études.....	37
B. Substrat neuroanatomique	38
IV.2 Trouble de la production des émotions.....	38
IV.2.1 Trouble de la production d'expressions faciales émotionnelles.....	38
IV.2.2 Trouble de la production d'une prosodie affective.....	39
IV.2.3 Trouble de la production d'un discours émotionnel.....	39
V. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	39
V.1 Principe neurophysiologique de l'IRMf : l'effet BOLD.....	40
V.2 Paradigmes expérimentaux	42

Deuxième partie : TRAVAIL EXPERIMENTAL	44
VI. Objectifs de l'étude IRMf et hypothèses de recherche	45
VI.1 Objectif principal de l'étude.....	45
VI.2 Objectif secondaire	45
VI.3 Hypothèses de recherche.....	46
VII.MATERIEL ET METHODES	46
VII.1 Participants	46
VII.2 Evaluation neuropsychologique et psychiatrique des patients en états « ON » et « OFF ».....	49
VII.3 Analyse statistique des tests neuropsychologiques	50
VII.4 Stimuli utilisés en IRMf.....	51
VII.4.1 Tâche de SE visage.....	51
VII.4.2Tâche SE scène.....	52
VII.5 Paradigme expérimental et tâches en IRMf	52
VII.6 Procédure expérimentale.....	55
VII.7 Acquisition des données IRMf.....	56
VII.8 Traitements des données IRMf	57
VII.8.1 Traitement spatial des données IRMf.....	57
VII.8.2 Traitement statistique des données IRMf	58
VIII. Résultats	60
VIII.1 Résultats obtenus au score moteur	60
VIII.2 Résultats obtenus au bilan neuropsychologique.....	61
VIII.1.1 Etude de la reconnaissance des visages émotionnels par le test d'Ekman.....	61
VIII.1.2 Etude de la reconnaissance des émotions par l'IAPS	62
VIII.1.3 Influence du traitement dopaminergique sur le score d'apathie	64
VIII.1.4 Etude de l'effet aigu du traitement dopaminergique.....	64
VIII.3 Résultats comportementaux obtenus au test de Stroop émotionnel modifié	65
VIII.3.1 SE visage.....	67
A. Conflit émotionnel.....	67
B. Monitoring et résolution du conflit émotionnel.....	68
VIII.3.2 SE scène	69
VIII.4 Activations cérébrales en IRM fonctionnelle	69
VIII.4.1 Traitement du conflit émotionnel chez les participants sains	69

A. SE visage	70
B. SE scène.....	72
VIII.4.2 Comparaison du réseau du conflit émotionnel entre les patients et les sujets sains	73
A. SE visage	73
a) Comparaison du réseau neuronal du conflit émotionnel entre les sujets sains et les patients.....	73
b) Effet de la dopamine sur le réseau du conflit émotionnel	76
B. SE scène.....	77
a) Comparaison du réseau neuronal du conflit émotionnel entre les sujets sains et les patients.....	77
b) Effet de la dopamine sur le réseau du conflit émotionnel	77
VIII.4.3 Modulation des aires cérébrales du conflit émotionnel selon la phase du conflit et selon la condition dopaminergique lors de la passation du SE visage.....	77
A. Modulation selon la phase du conflit	77
B. Modulation dopaminergique	78
VIII.4.4 Modulation des aires cérébrales du conflit émotionnel selon la phase du conflit et selon la condition dopaminergique lors de la passation du SE scène	79
IX. Discussion	79
CONCLUSION	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	88
ANNEXE 1	97
ANNEXE 2	99
ANNEXE 3	102
ANNEXE 4	104
ANNEXE 5	106

Résumé

Pour un fonctionnement cognitif optimal, le cerveau détecte et résout constamment des conflits émotionnels (ou processus d'interférence émotionnelle) à savoir, qu'il donne plus ou moins priorité à des informations émotionnelles selon qu'elles sont pertinentes ou non pour l'activité en cours. Les substrats anatomiques cérébraux sous-tendant les processus d'interférence émotionnelle ainsi que leur neuromodulation chimique sont largement inconnus. L'objectif de cette étude était, principalement, d'étudier l'influence de la dopamine sur les processus de monitoring et de résolution de conflit émotionnel et, secondairement, de tester un nouveau paradigme de Stroop émotionnel (SE) modifié utilisant des scènes émotionnelles à la place de visages expressifs. Pour ce faire, neuf patients parkinsoniens non déments et non déprimés, au stade des fluctuations motrices, et neuf sujets sains, appariés en âge, sexe et niveau d'études, ont réalisé un test de Stroop émotionnel modifié en IRM fonctionnelle. Les participants devaient juger le plus rapidement possible et le mieux possible de l'émotion suscitée par les images présentées (visages ou scènes) exprimant la joie ou la peur, sans tenir compte du mot écrit dessus (« JOIE » ou « PEUR ») qui était congruent ou incongruent avec l'émotion de l'image. Les patients étaient testés en condition de sevrage dopaminergique (état « OFF ») et de prise médicamenteuse (état « ON ») à 24 heures d'intervalle.

En concordance avec les données de la littérature, lors de la tâche de SE utilisant des visages, les sujets sains mettaient en jeu le réseau neuronal impliqué dans le conflit émotionnel avec notamment, l'activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) dans sa partie ventrorostrale, et du cortex préfrontal (CPF) dorsolatéral. Quelque soit la condition médicamenteuse, les patients activaient relativement moins leur CPF dorsolatéral et antérieur par rapport aux témoins. En OFF, le CCA ventrorostrale présentait un déficit d'activation qui se rétablissait après la prise de L-dopa. De plus, il existait une modulation dopaminergique du conflit émotionnel, à la fois dans la phase de monitoring et dans la phase de résolution, au niveau de l'amygdale et du CCA rostral respectivement. Cette modulation était abolie chez les patients en OFF et se rétablissait chez les patients en ON. Enfin, notre paradigme de SE scène ne nous a pas permis une étude satisfaisante du conflit émotionnel. Il semble que ce test ne provoque pas de conflit émotionnel du fait d'une évocation émotionnelle trop importante des scènes par rapport au mot.

Ainsi, notre travail démontre une modulation dopaminergique des processus d'interférence

émotionnelle et améliore la compréhension des troubles non moteurs tels que les troubles de résistance à l'interférence émotionnelle rencontrés chez les patients parkinsoniens.

Mots clés : maladie de Parkinson, Levodopa, interférence émotionnelle, IRMf.

Liste des abréviations

ATV : Aire tegmentale ventrale
BA: aire de Brodmann
BOLD: Blood Oxygen Level Dependent
BR : Essai de basse résolution
Br : Bonne réponse
CA : Commissure antérieure
CCA : Cortex cingulaire antérieur
COF : Cortex orbitofrontal
Con : Congruent
CP : Commissure postérieure
CPF : Cortex préfrontal
D : Droit
EEG : Electroencéphalographie
G : Gauche
GLM : General Linear Model
Hb : Hémoglobine
HC : Healthy control
HD : Hémisphère droit
HG : Hémisphère gauche
HR : Essai de haute résolution
Inc : Incongruent
MEG : Magnétoencéphalographie
MPI : Maladie de Parkinson idiopathique
NC : Essai Non conflit
Ns : non significatif
ROI: Region of interest
SPM: Statistical Parametric Mapping
TEP : Tomographie par émission de positons
TR : Temps de répétition
Tr : Temps de réponse
SE : Stroop émotionnel

Première partie : CADRE THEORIQUE

I. INTRODUCTION

Pour un fonctionnement cognitif optimal, le cerveau doit être capable de se protéger des informations émotionnelles distrayantes qui le sollicitent perpétuellement et qui interfèrent avec l'activité cognitive en cours. Ainsi, il détecte et résout des conflits émotionnels (ou processus d'interférence émotionnelle) à savoir, qu'il donne plus ou moins priorité à des informations émotionnelles selon qu'elles sont pertinentes, ou non, pour l'activité en cours.

Le conflit émotionnel est classiquement étudié par la tâche neuropsychologique du Stroop émotionnel, qui permet d'évaluer l'influence des émotions sur les capacités d'attention sélective et de commande attentionnelle. La gestion cérébrale du conflit émotionnel peut être subdivisée en deux phases : la phase de monitoring au cours de laquelle le cerveau intègre les informations concernant le conflit émotionnel, et la phase de résolution où le cerveau amplifie la représentation de l'information pertinente et atténue celle de l'information distrayante.

Les substrats anatomiques cérébraux sous-tendant les processus d'interférence émotionnelle ainsi que leur neuromodulation chimique sont largement inconnus. L'objectif de cette étude était ainsi d'étudier l'influence de la dopamine sur les processus de monitoring et de résolution de conflit émotionnel et, secondairement, de tester un nouveau paradigme de Stroop émotionnel (SE) modifié utilisant des scènes émotionnelles à la place de visages expressifs, en comparant des patients parkinsoniens à des participants sains lors de la réalisation d'une tâche de SE modifié en IRM fonctionnelle (IRMf).

Notre travail est organisé en deux parties : une partie théorique où nous revenons sur les processus et l'évaluation de l'attention et du conflit émotionnel, ainsi que sur les troubles attentionnels et émotionnels présents dans la maladie de Parkinson, et sur les principes de base de l'IRMf. Puis, nous avons présenté notre travail dans une deuxième partie expérimentale.

II. L'ATTENTION

II.1. Définition

L'attention est une composante essentielle de notre comportement. William James, physiologiste et psychologue américain du XIX^e siècle, fut l'un des premiers à traiter de l'attention et à en fournir une définition, toujours utilisée actuellement. «It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several

simultaneously possible objects or trains of thought. Focalization, concentration of consciousness are of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal effectively with others...» (James, 1890)¹.

L'attention permet donc la sélection d'une information extérieure ou d'une pensée, ainsi que son maintien dans la conscience. L'individu peut alors réaliser une action appropriée à une situation donnée.

Etre capable de faire attention présente trois avantages pour l'individu : la précision, la vitesse et le maintien du traitement mental (La Berge, 1995). L'attention intervient dans toutes les activités pour lesquelles une routine de traitement ou une réponse automatique n'est pas possible et qu'une stratégie de réponse à l'information doit être élaborée.

II.2. Composantes de l'attention

Les travaux issus de la psychologie cognitive ont permis d'objectiver plusieurs composantes de l'attention : l'alerte ou vigilance, l'attention sélective et le contrôle attentionnel (Seron & Jeannerod, 1998 ; Couillet et al, 2001).

II.2.1 Alerte ou vigilance

L'alerte correspond à la mise en disponibilité globale du système de réponse. Elle concerne le maintien du niveau attentionnel et est de nature non sélective. Le fait d'être « en alerte » permet de mieux répondre à n'importe quel type d'information.

Deux types d'alerte se distinguent par leur déroulement temporel, l'alerte tonique et l'alerte phasique.

L'alerte tonique est un phénomène de réceptivité continue aux stimulations, pouvant aller de plusieurs minutes à plusieurs heures. Elle correspond à l'éveil de l'organisme, variant en fonction du cycle circadien et permet de maintenir durablement un niveau d'efficacité adéquate et stable.

¹ Traduction de la définition de l'attention de W. James (1890): L'attention est la prise de possession par l'esprit, d'une manière claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles. Focalisation et concentration de la conscience en sont ses propriétés. Elle implique le retrait de certaines choses afin de traiter plus efficacement les autres.

L'alerte phasique (ou attention soutenue) varie en intensité par rapport à la vigilance. Elle intervient dans des situations où le flux d'informations est rapide ce qui nécessite, contrairement à l'alerte tonique, un traitement actif continu de la part du sujet. Elle nécessite le maintien d'une sélection sensorielle et d'une sélection des réponses sur une longue durée.

II.2.2 Attention sélective

La deuxième composante est la sélection d'une information, rendue nécessaire par le fait que l'individu ne peut pas traiter simultanément la multitude d'informations qui se présentent à lui. Il faut donc bien établir une priorité et faire une sélection. Cette attention « sélective » va « éclairer » une certaine information parmi d'autres. L'individu peut alors se focaliser sur certaines informations, pertinentes pour la tâche en cours, tout en inhibant volontairement toute réponse à des stimuli non pertinents. L'attention sélective fonctionnerait ainsi comme un filtre (Broadbent, 1958).

II.2.3 Commande attentionnelle

La troisième composante est la commande attentionnelle (ou contrôle attentionnel). Ce contrôle attentionnel permet de répartir l'attention de l'individu vers telle ou telle tâche en fonction des buts à atteindre, de mettre en œuvre des stratégies attentionnelles et de modifier son attention (Posner, 1992). Il participerait à la gestion des activités complexes, à la planification du comportement, à la résolution de conflit et à la prise de décision. Cette fonction est ainsi incluse dans les fonctions exécutives.

Nous rappelons que les fonctions exécutives sont les opérations impliquées dans la mise en place de comportements finalisés nécessitant un contrôle de l'action ou de la pensée. Elles interviennent par exemple dans les situations de planification d'une action, d'élaboration de stratégie, d'anticipation des conséquences de ses actes, ou lorsqu'il faut éviter de produire une action routinière mais inadaptée à la situation en cours ou encore, lorsqu'il faut se montrer flexible en s'adaptant à la nouveauté. Le rôle des fonctions exécutives est ainsi essentiel dans la conduite humaine.

II.3. Evaluation clinique de l'attention

Différents paradigmes permettent d'étudier les opérations attentionnelles (Couillet et al, 2001).

II.3.1 Alerte

La vigilance est sollicitée au cours des tâches monotones et de longue durée où il existe un très faible niveau de stimulation, ou lors des tâches de monitoring pendant lesquelles il faut détecter des stimuli cibles peu fréquents parmi un flot continu de stimulations, sur des durées également prolongées.

L'attention soutenue est sollicitée quand le flot d'informations est rapide et continu comme le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) où 61 chiffres sont présentés dans un ordre aléatoire variant de 1 à 9. Le sujet doit additionner chaque chiffre avec celui qui le précède et donner oralement la réponse.

II.3.2 Attention sélective

Les paradigmes explorant l'attention sélective exposent le sujet à plusieurs sources de stimulation (plusieurs stimuli ou des stimuli multi-dimensionnels). On demande au sujet de répondre adéquatement à une seule d'entre elles et d'ignorer les autres. C'est le cas des tâches expérimentales de recherche spatiale (rechercher une cible dans un environnement complexe) ou d'indilage spatial (un indice vient au préalable indiquer la localisation de la cible à venir).

II.3.3 Commande attentionnelle

La commande attentionnelle est explorée par les épreuves de doubles tâches (exécution simultanée de plusieurs tâches) et les tests de « conflit ». Il n'y a pas ou peu d'interférence quand un sujet effectue deux tâches qui ne sont pas en compétition pour les mêmes ressources. L'interférence survient lorsque les deux tâches sont en compétition et qu'une sélection est nécessaire.

La tâche de Stroop (Stroop, 1935) est une épreuve de contrôle attentionnel permettant de mesurer les capacités des sujets à résister aux interférences causées par des stimulations non pertinentes. Le sujet doit dénommer le plus rapidement possible la couleur de l'encre de mots

qui s'avère être des noms de couleur incongruente avec celle de l'encre (« ROUGE » écrit en vert). Le sujet doit inhiber la tendance automatique à lire le mot écrit et concentrer son attention sur la tâche de dénomination de l'encre. L'incongruence entre le mot (« rouge ») – traité de façon automatisée par le processus de lecture – et la couleur de l'encre (*vert*) est à l'origine d'un conflit cognitif (interférence sémantique), qui se traduit par une augmentation du temps de réponse, appelée l'« effet Stroop ». L'interférence existe parce qu'il y a compétition au niveau de la réponse.

II.4. Modèles et réseaux cérébraux de l'attention

Les études sur l'attention ont permis de développer plusieurs types de paradigmes expérimentaux. Des expériences en imagerie utilisant ces mêmes paradigmes ont permis de préciser les soubassements cérébraux de l'attention.

De nombreux modèles ont vu le jour et seuls quelques exemples seront donnés ici.

II.4.1 Modèle de Mesulam

Mesulam a décrit le premier modèle en réseau de l'attention (1981, 1990). La notion de réseau permet ainsi d'expliquer à la fois, les phénomènes d'inertie (diaschisis) de tout le système attentionnel survenant lors d'une lésion limitée d'une partie du réseau, du fait de l'interconnectivité des différentes aires de ce réseau, et les phénomènes de récupération après la lésion, du fait de la redondance des représentations dans les différentes aires du réseau.

Ce réseau est composé de différentes aires cérébrales et est articulé sur la dissociation entre les régions corticales antérieures frontales et postérieures pariétales, permettant respectivement la coordination des programmes moteurs et l'élaboration d'une carte spatiale (Fig.1). Les régions antérieures et postérieures sont connectées entre elles ainsi qu'avec la formation réticulée ascendante (qui intervient dans la modulation de l'éveil et dans les mécanismes d'alerte), le colliculus supérieur (rôle dans la sélection attentionnelle), les aires d'association sensorielle par l'intermédiaire de relais, le pulvinar (noyau postérieur du thalamus qui joue un rôle crucial dans la sélection ou le filtrage attentionnel), le striatum et le cortex cingulaire (pour l'établissement de la valeur motivationnelle).

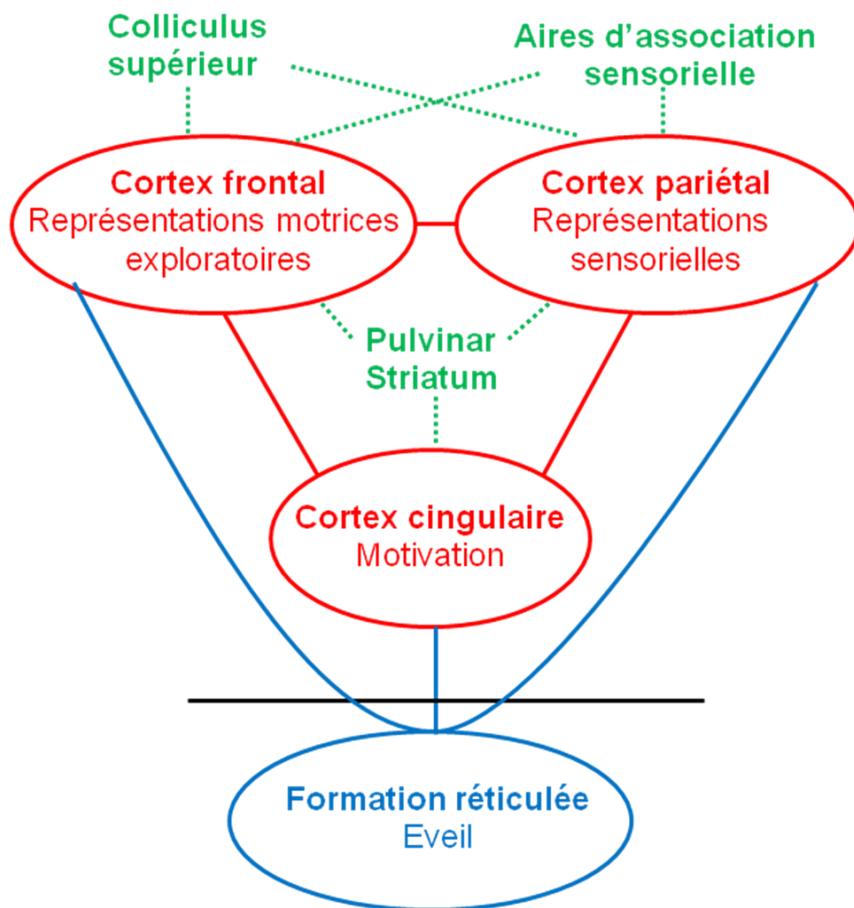


Figure 1 : Modèle de Mesulam (1990)

Les caractéristiques de ce modèle anatomique sont groupées dans un réseau principal de l'attention (en rouge), les systèmes annexes (en vert) et les structures réticulées (en bleu).

II.4.2 Modèle de La Berge

LaBerge (1995, 1998) a aussi décrit un circuit triangulaire de l'attention, distinguant les régions antérieures frontales et préfrontales, des régions corticales postérieures temporale et pariétale, et du noyau postérieur du thalamus (Fig. 2).

Les régions antérieures agiraient de manière « top-down » sur les régions postérieures du cerveau. Le lobe frontal produit l'attention endogène, c'est-à-dire que le sujet dirige lui-même son attention vers un certain endroit ou vers un certain type d'information en fonction de sa motivation et du contenu de sa mémoire de travail. Cette composante est au cœur du mécanisme de contrôle attentionnel dans la mesure où une information ne peut rester dans le foyer attention que si le sujet le décide. Les régions antérieures reçoivent des informations sur la nature des objets grâce au lobe temporal et sur leur localisation grâce au lobe pariétal. Les

structures antérieures sélectionnent et maintiennent alors dans la mémoire de travail une représentation utile pour le sujet. Elles auraient un lien avec les ganglions de la base et le système limbique pour attribuer une valeur motivée à cette représentation.

Les régions postérieures agissent de manière « bottom-up » sur les régions antérieures. L'attention du sujet peut être capturée par une information du monde extérieur (attention exogène). Les régions postérieures vont permettre à l'attention de « s'exprimer » dans un domaine donné (attention dirigée vers une localisation si action au niveau pariétal, vers un objet si action au niveau inférotemporal). Le système pariétal, analyseur de position, détermine quelle est la position du foyer attentionnel. Ce système permet le filtrage de l'information, exécuté par le thalamus, grâce à des phénomènes d'amplification (ou de rehaussement) et d'inhibition. Lors d'une tâche d'identification, l'information venant des aires visuelles primaires, où a lieu l'enregistrement des caractéristiques élémentaires et des localisations précises de l'information, est filtrée avant d'atteindre le système temporel d'identification, qui traite l'information de manière « tout ou rien ». Si l'information est reconnue, son produit est transmis au lobe frontal où elle influencera la réponse. Sinon, le lobe pariétal repositionne le filtre sur une information potentiellement reconnaissable.

La troisième structure est le noyau postérieur du thalamus (pulvinar) qui représente le mécanisme de filtrage de l'information. Sous le contrôle des régions antérieures, le pulvinar agirait sur les aires postérieures en créant des patterns d'activation et d'inhibition afin de rehausser les représentations des stimuli pertinents pour le sujet (augmentation de l'activité neuronale dans les colonnes corticales représentant l'information vers laquelle l'attention se porte) et d'inhiber les informations distractrices (inhibition des colonnes avoisinantes).

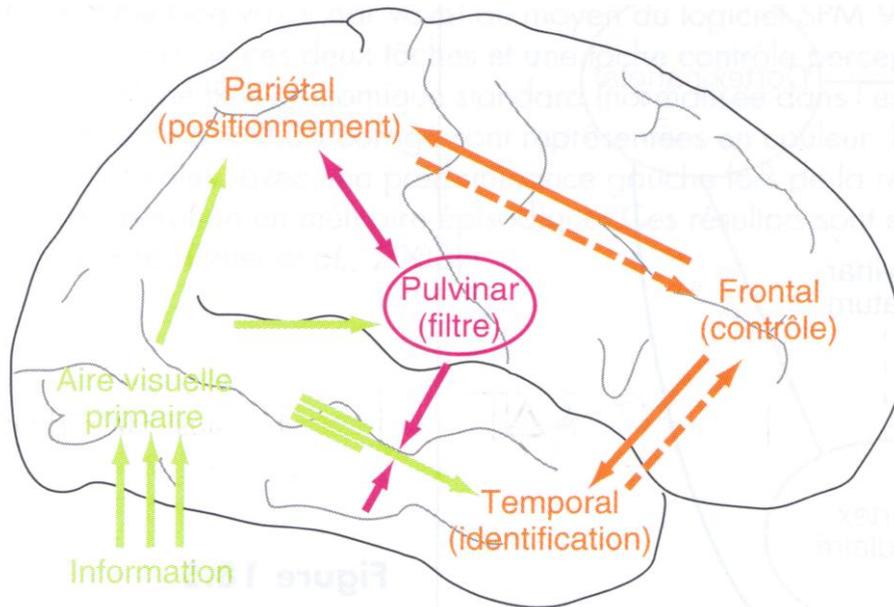


Figure 2 : Modèle triangulaire de l'attention de La Berge (1995)

II.4.3 Modèle de Posner

Posner et Rothbart (1992) ont décrit un modèle individualisant trois principaux sous-systèmes attentionnels en réseau. Ces trois sous-systèmes reposent sur des régions anatomiques distinctes (Fig 3).

Le sous-système antérieur, dopaminergique, permet le contrôle attentionnel exécutif et décisionnel sur le comportement volontaire. Il inclut le cortex préfrontal (CPF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Les voies dopaminergiques, via leurs projections sur le CPF et le CCA, sont ainsi impliquées dans les processus d'interférence cognitive en inhibant les informations distractrices et en sélectionnant les informations appropriées.

Le sous-système postérieur, cholinergique, permet l'orientation de l'attention sélective. Il fait intervenir des structures anatomiques variées telles que le colliculus supérieur (pour le déplacement de l'attention), le pulvinar (pour l'engagement de l'attention) et les régions pariétales postérieures (pour le désengagement de l'attention).

L'ensemble est modulé par le troisième sous-système, l'alerte, noradrénergique qui repose sur les voies ascendantes et sur les régions frontales (surtout droites), et qui permet la préparation et le maintien d'un niveau attentionnel suffisant pour traiter les signaux à priorité élevée.

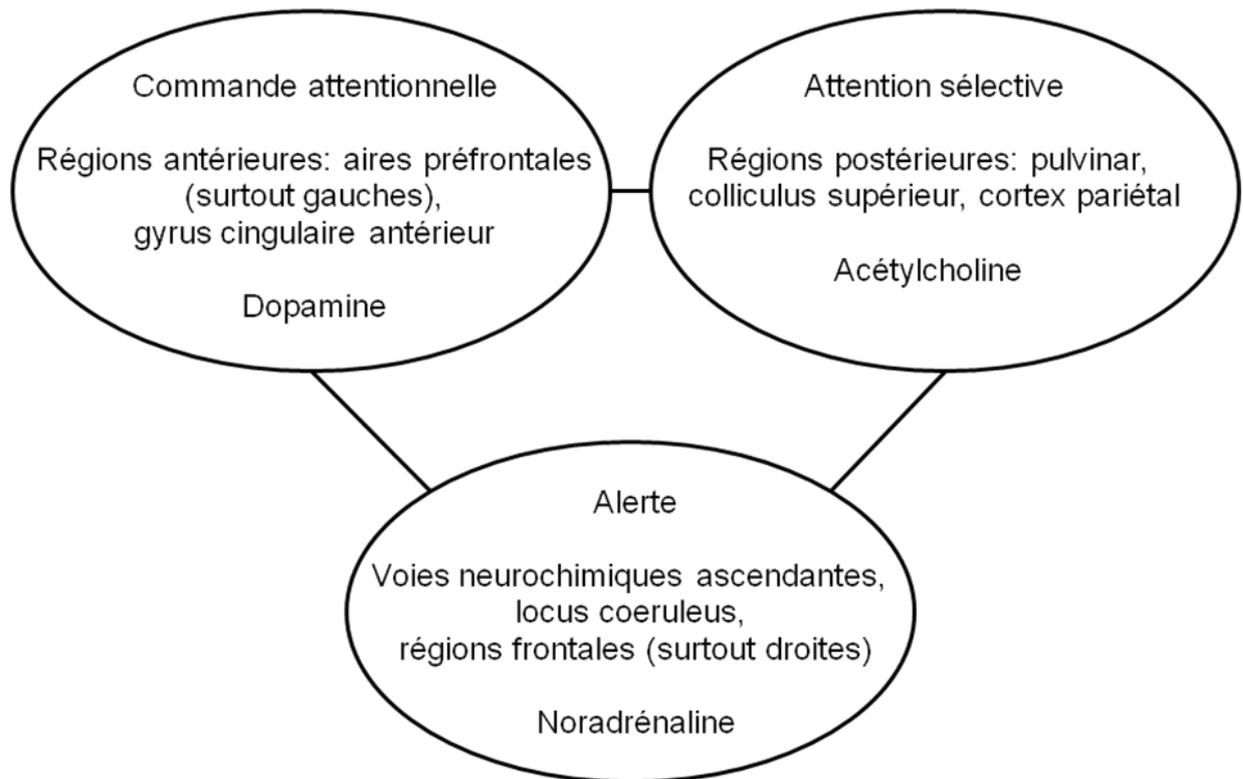


Figure 3: Modèle cognitivo-anatomique attentionnel de Posner (1992)

Posner et ses collaborateurs ont développé un test, le *Attention Network test* (ANT) qui permet de mesurer le fonctionnement de ces différents systèmes (Fan et al, 2002)².

Fan et collaborateurs ont ensuite utilisé ce test en IRM fonctionnelle (IRMf) afin de

² Test ANT (Fan, 2002) : Dans ce test, le sujet doit indiquer le plus rapidement possible, la direction d'une flèche (cible), en appuyant sur une touche du clavier. La flèche cible est entourée de distracteurs qui peuvent être congruents ($\rightarrow\rightarrow\rightarrow\rightarrow$ ou $\leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow$), non congruents ($\rightarrow\rightarrow\leftarrow\rightarrow$ ou $\leftarrow\leftarrow\rightarrow\leftarrow$) ou neutres ($--\rightarrow$ ou $--\leftarrow$). La différence entre les temps de réponse aux conditions congruentes et non congruentes donne une mesure de la gestion du « conflit », représentant l'intervention du système antérieur de commande attentionnelle. Des indices sont également présentés avant la cible dans certains essais : indice spatial,

apparaissant à l'endroit de la cible,  et indice central, présenté au point de fixation, ,

indiquant simplement l'imminence de la cible. La différence entre les conditions d'indice spatial et d'indice central permet de mesurer les capacités d'orientation de l'attention sélective. La différence entre les conditions

avec indice central et sans indice  permet de mesurer l'alerte.

déterminer les aires cérébrales impliquées dans les trois systèmes attentionnels (Fan et al, 2005).

La tâche d'alerte objective une implication importante du thalamus, du cortex pariétal antérieur et de la jonction pariéto-temporale (Fig.4).

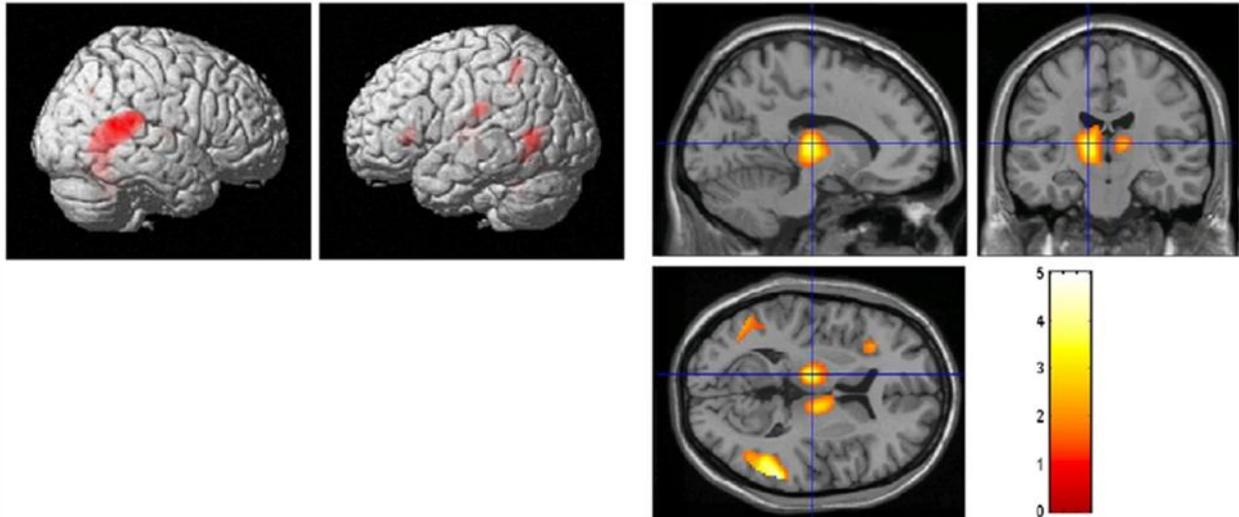


Figure 4 : Aires cérébrales activées lors d'une tâche d'alerte en IRMf (d'après Fan, 2005)

La tâche d'orientation active le cortex pariétal, la jonction pariéto-temporale et le Frontal Eye Field (Fig.5).

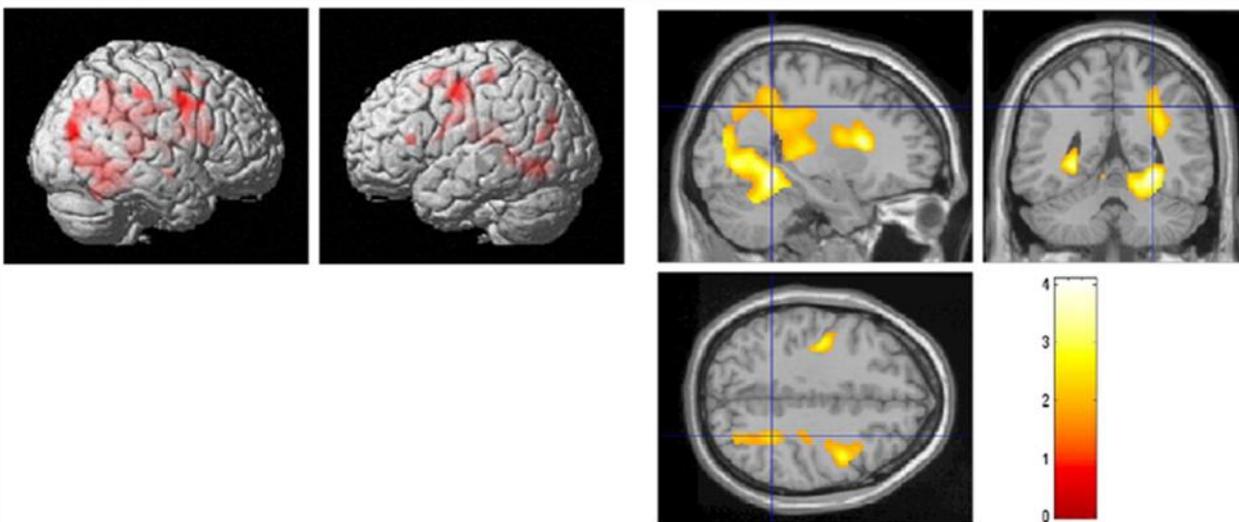


Figure 5 : Aires cérébrales activées lors d'une tâche de sélection attentionnelle en IRMf (d'après Fan, 2005)

La tâche de commande attentionnelle montre une activation du cortex cingulaire antérieur (droite>gauche) ainsi que du gyrus fusiforme bilatéralement (Fig.6).

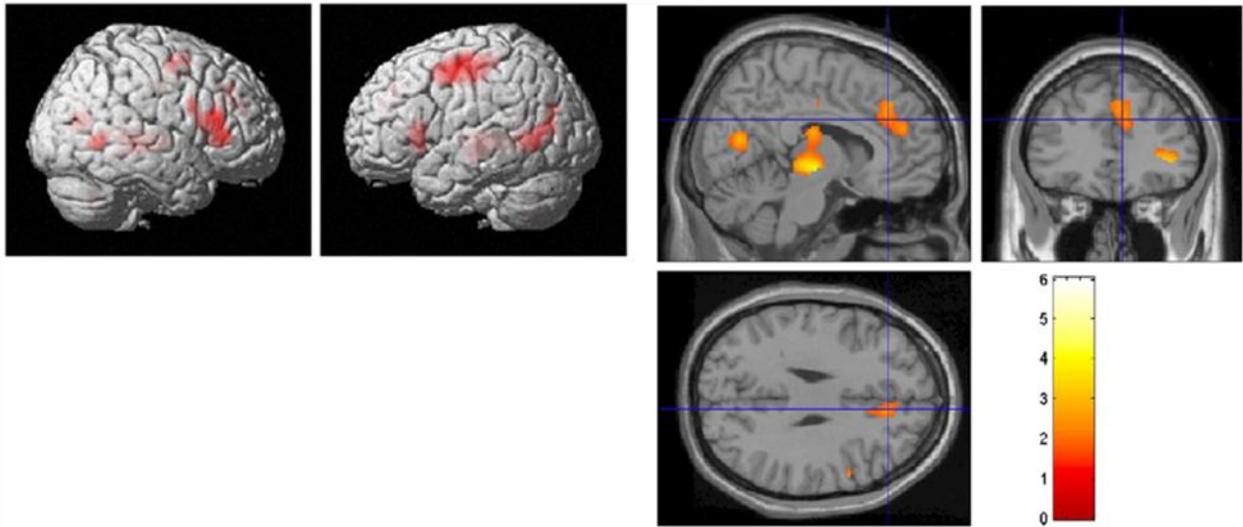


Figure 6 : Aires cérébrales activées lors d'une tâche de commande attentionnelle en IRMf (d'après Fan, 2005)

II.4.4 Neuroanatomie fonctionnelle du test de Stroop

Les études de neuroimagerie et d'électrophysiologie ont montré que le lobe frontal est la région la plus constamment activée lors de la passation du test de Stroop (Brown et al, 1999 ; Dao-Castellana et al, 1998 ; Mead et al, 2002 ; West & Bell, 1997). Une variété de sous-régions a été proposée, mais il semble que ce soit le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur qui soient cruciaux dans la tâche cognitive du Stroop (Brown et al, 1999 ; Kerns et al, 2004 ; Ravnkilde et al, 2002 ; Stuss et al, 2001).

Dans une étude en IRM fonctionnelle, Kerns et al (2004) ont précisé les mécanismes sous-jacents de la commande attentionnelle. Ils ont divisé la tâche de conflit cognitif de Stroop en doublet d'essais, permettant d'individualiser le monitoring du conflit (détection puis suivi du conflit cognitif) (doublet composé d'un essai congruent suivi d'un essai incongruent) de la résolution du conflit (doublet composé d'un essai incongruent suivi d'un essai incongruent). Le CCA s'active majoritairement lors de la tâche de monitoring du conflit en détectant le conflit cognitif qu'il signale ensuite au CPF dorsolatéral, structure centrale du contrôle cognitif exécutif, afin que ce dernier augmente le contrôle cognitif. Le CPF dorsolatéral aurait ainsi un rôle prédominant dans la résolution de conflit, recrutant des mécanismes de contrôle et produisant un ajustement neuronal et comportemental sur la tâche en cours. L'activation du CCA prédit l'activation du CPF dorsolatéral (Fig.7).

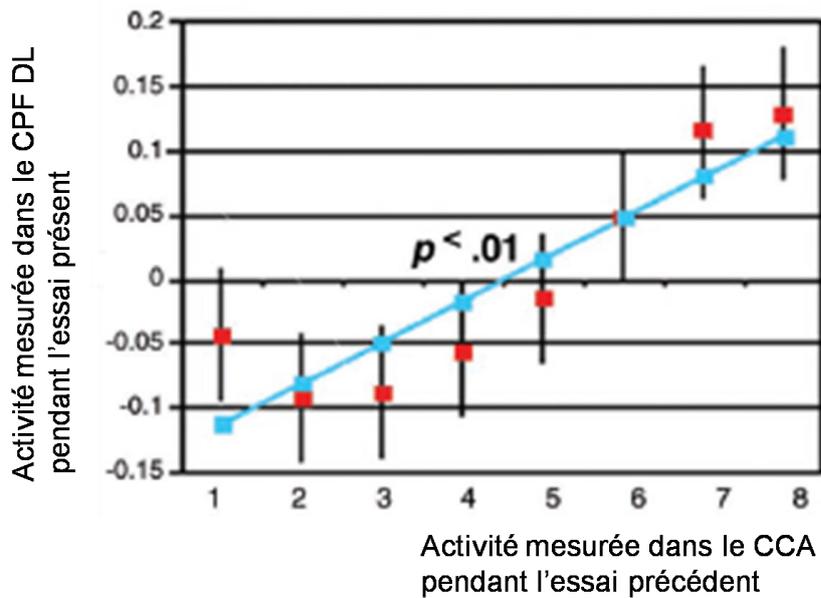


Figure 7 : L'activation du CCA prédit l'activation du CPF dorsolatéral (d'après Kerns, 2004)

II.5. Influence des émotions sur l'attention

Une information chargée émotionnellement (l'annonce d'un danger par exemple) revêt souvent un caractère prioritaire, justifiant un traitement cognitif rapide qui prédomine sur l'activité en cours (Ledoux, 2000). L'interaction sociale nécessite également un traitement rapide, automatique et efficace d'un ensemble de signaux émotionnels afin de permettre une bonne adaptation à l'environnement. Les stimuli émotionnels semblent donc moduler l'attention.

Les protocoles expérimentaux les plus fréquemment utilisés pour l'étude de l'influence des stimuli émotionnels sur les processus de sélection attentionnelle sont le Stroop émotionnel, le protocole de localisation de point et la recherche visuelle spatiale. Nous ne nous focaliserons ici que sur le test du Stroop émotionnel.

II.5.1 Test de Stroop émotionnel

Le test du Stroop émotionnel (SE) est issu de la tâche de Stroop et permet d'étudier les modulations des processus de sélection attentionnelle par les stimuli émotionnels. Son principe repose sur une consigne identique, à savoir l'identification de la couleur de l'encre. Cependant, les noms de couleur sont remplacés par des mots émotionnellement connotés.

L' « effet Stroop émotionnel » (ou « interférence émotionnelle » ou « biais attentionnel ») en faveur de l'information émotionnelle, est défini par l'allongement du temps moyen de réponse pour des mots émotionnellement connotés par rapport à celui de mots neutres, naturellement observé chez les sujets sains.

Le mécanisme cognitif reflété par le SE est néanmoins bien distinct de celui du Stroop classique (Stroop couleur) (Algom et al, 2004). L'interférence dans la tâche du SE est induite non plus par la gestion du conflit intradimensionnel (couleur) mais par la saillance émotionnelle du mot qui va ralentir le traitement cognitif d'identification de la couleur et, par conséquent, augmenter le temps de réponse des mots affectivement connotés (l'interférence émotionnelle) par rapport aux mots émotionnellement neutres.

Les nombreuses données de la littérature ont établi que cet effet SE se manifestait pour les stimuli qui s'avèrent pertinents pour l'individu : stimuli chargés émotionnellement ou liés sémantiquement à un trait spécifique d'une psychopathologie donnée (Williams et al, 1996 pour revue). Ainsi, le choix des stimuli est fonction de la question posée ou de la psychopathologie étudiée : des mots anxiogènes (danger, catastrophe, panique ...) sont utilisés pour étudier un trouble anxieux généralisé (Becker et al, 2001), des mots relatifs à un événement de vie traumatique (viol, guerre...) pour un état de stress post traumatique (Shin et al, 2001 ; Paunovi et al, 2002 ; Willebrand et al, 2002), des mots dépressiogènes (tristesse, douleur, peine ...) pour un état dépressif (Segal et al, 1995 ; Spinks et al, 2001 ; Lim & Kim, 2005), des mots d'obsessions spécifiques pour un trouble obsessionnel compulsif (microbes, saleté, comptage...) (Unoki et al, 1999), des mots sémantiquement liés à la phobie sociale (public, rougir, discours...) (Mathews & MacLeod, 1985) ou à des phobies spécifiques (araignées) (Watts et al, 1986) pour les troubles phobiques, des mots sémantiquement liés aux drogues ou au tabac pour les patients addictifs (crack, héroïne, whisky...) (Waters et al, 2005), des mots relatifs aux troubles psychotiques (envahi, hostile) pour les troubles psychotiques (Kinderman et al., 2003), des mots se référant à l'état maniaque (agitation, content) pour les troubles bipolaires (Kerr et al., 2005), etc....

Ainsi, pour étudier l'impact général d'une charge émotionnelle sur les processus cognitifs, le choix des mots doit couvrir un large panel du registre des émotions.

Cependant, bien que le biais attentionnel lié au traitement des informations émotionnelles est plus important chez des sujets souffrant d'une psychopathologie, un effet stroop émotionnel pour les mots négatifs a aussi été répliqué chez des sujets sains (Isenberg et al, 1999 ; McKenna & Sharma, 1995 ; Pratto & John, 1991 ; White, 1996).

II.5.2 Hypothèses fonctionnelles

Eide et al (2002) ont démontré l'existence d'une bonne fiabilité test-retest des temps de réponse pour les différents types de mots. Plusieurs hypothèses fonctionnelles ont été proposées pour expliquer les mécanismes à l'origine du ralentissement du temps de dénomination de la couleur de mots connotés émotionnellement par rapport à celui de mots neutres. La plus classique est celle du *biais attentionnel automatique* (Williams et al, 1986). Le contenu émotionnel du mot capture automatiquement l'attention et crée une interférence avec le traitement moins automatique de dénomination de la couleur, entraînant un ralentissement du temps de dénomination de la couleur de mots émotionnellement connotés. Ainsi, le SE évaluerait la capacité des stimuli émotionnels – traités de façon parallèle – à détourner l'attention de la tâche principale (Algom et al, 2004).

Néanmoins, l'hypothèse du *biais attentionnel automatique* ne serait apparemment pas valide, comme le suggère la méta-analyse de Phaf & Kan (2007). L'effet d'interférence du traitement d'un mot à connotation émotionnelle (à valence négative) ne se produit pas sur le mot lui-même mais sur l'item suivant. En effet, cette interférence se manifeste uniquement si les mots sont présentés par liste, et non s'ils sont randomisés de façon aléatoire (Algom et al, 2004). Pour Phaf & Kan (2007), l'interférence émotionnelle ne résulterait pas du traitement rapide et automatique, effectué en parallèle, de chaque item émotionnel, mais serait plutôt liée à un processus, plus lent, de *désengagement attentionnel* du stimulus émotionnel. L'allongement des temps de réponse observé pour les mots émotionnels découlerait ainsi d'une difficulté accrue à désengager les ressources cognitives du mot pour les allouer au traitement de la couleur de l'encre.

II.5.3 Hypothèses neuro-anatomiques

De nombreuses études d'imagerie fonctionnelles se sont intéressées aux relations entretenues par les systèmes cognitifs et émotionnels. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs études ont mis en évidence une implication systématique du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur dans les tâches cognitives. A l'inverse, ces structures sont moins activées lors des traitements émotionnels, qui impliqueraient davantage la partie plus antérieure du CCA, l'amygdale et le cortex orbitofrontal (COF) (Drevets & Raichle, 1998 pour revue ; Pochon et al, 2002). Sur la base d'études lésionnelles ou d'imagerie, le CCA se dissocie ainsi en une région plus dorsale et postérieure dite « cognitive » et une région plus

ventrale et antérieure dite « émotionnelle » (Devinsky et al, 1995 ; Bush et al, 2000). La division dorsale serait anatomiquement rattachée aux régions cognitives comme le CPF dorsomédian et le CPF dorsolatéral (Van Hoesen et al, 1993) alors que la division ventrale serait connectée aux régions limbiques comme l'amygdale (Carmichael & Price, 1995). L'amygdale serait activée, de façon automatique, lors de la perception des mots émotionnels (Gaillard et al, 2006). Dans une étude en tomographie par émission de positons utilisant un SE négatif, Isenberg et al (1999) ont montré une activation amygdalienne bilatérale plus forte lors de la dénomination de l'encre des mots négatifs versus neutres (cependant, les analyses ont été réalisées en région d'intérêt sur l'amygdale, ne permettant pas d'évaluer l'implication possible d'autres régions cérébrales) (Fig.8). En comparant des tâches de SE et de Stroop couleur adaptées pour l'imagerie fonctionnelle, Whalen et al (1998) ont montré l'implication de la partie dorsale du CCA dans la gestion du conflit cognitif, alors que le SE activait la sous-région plus antérieure du CCA (« limbique ») (Fig.9). Etkin et al (2006) précisent les processus sous-tendant le conflit émotionnel. L'activation de l'amygdale et du CPF dorsomédian et dorsolatéral refléteraient le monitoring du conflit émotionnel, alors que l'activation du CCA rostral serait associée à la résolution du conflit émotionnel. L'augmentation d'activité dans le CCA rostral prédirait la diminution d'activité dans l'amygdale, activité induite initialement par le monitoring du conflit émotionnel (Fig.10). Le CCA rostral jouerait ainsi un rôle de régulateur du conflit émotionnel par la mise en jeu de processus top down modulateurs de l'activité amygdalienne. Ainsi, l'activation amygdalienne déclenchée par la perception d'une image émotionnelle serait inhibée par le CCA, ce qui permettrait aux régions corticales cognitives (CPF dorsolatéral) de réaliser la tâche de dénomination. Egner et al (2008) ont comparé les activations cérébrales lors d'une tâche de Stroop classique et de Stroop émotionnel modifié en IRMf. Ils ont obtenu l'activation d'une aire commune dans le CCA dorsal, lors du monitoring du conflit, émotionnel ou non émotionnel, alors que la résolution du conflit émotionnel et non émotionnel impliquerait des aires distinctes. La résolution du conflit émotionnelle active spécifiquement le CCA rostral alors que celle du conflit cognitif active le CPF dorsolatéral. L'activation de l'amygdale, bien qu'obtenue lors de la tâche de monitoring du conflit, n'a pas été objectivée comme spécifique.

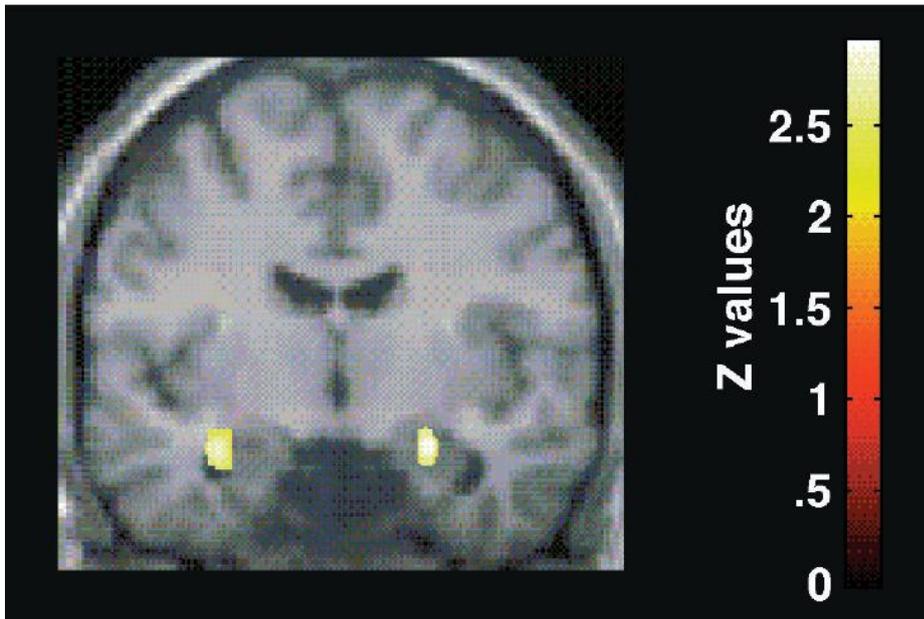


Figure 8 : Activation amygdalienne lors de la dénomination de mots négatifs dans un test de SE en TEP (d'après Isenberg, 1999)

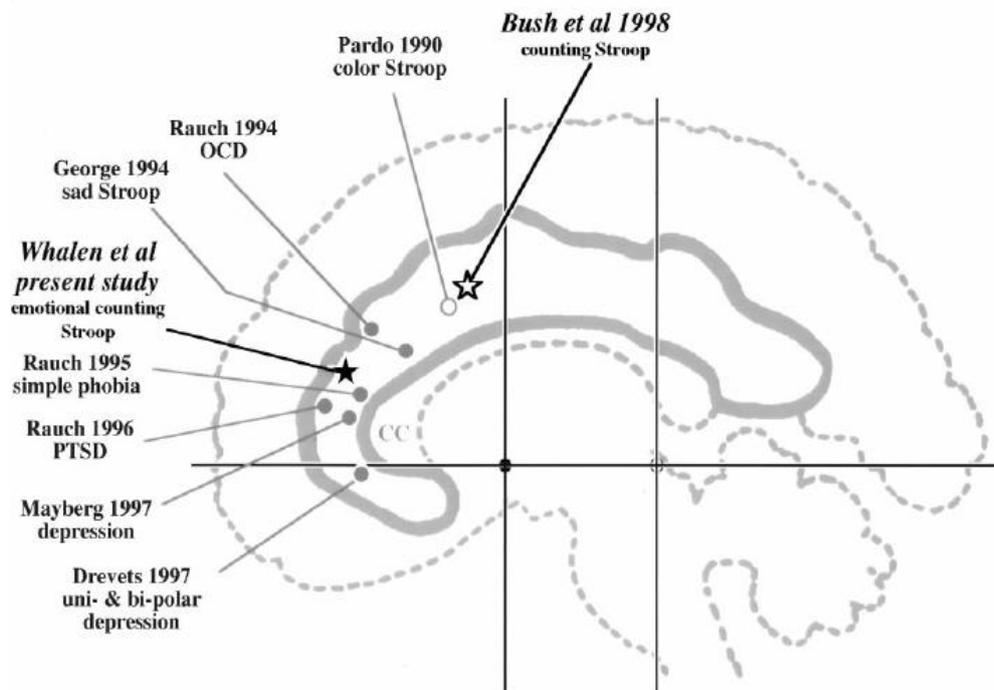


Figure 9 : Implication du CCA rostral dans le conflit émotionnel (d'après Whalen, 1998)

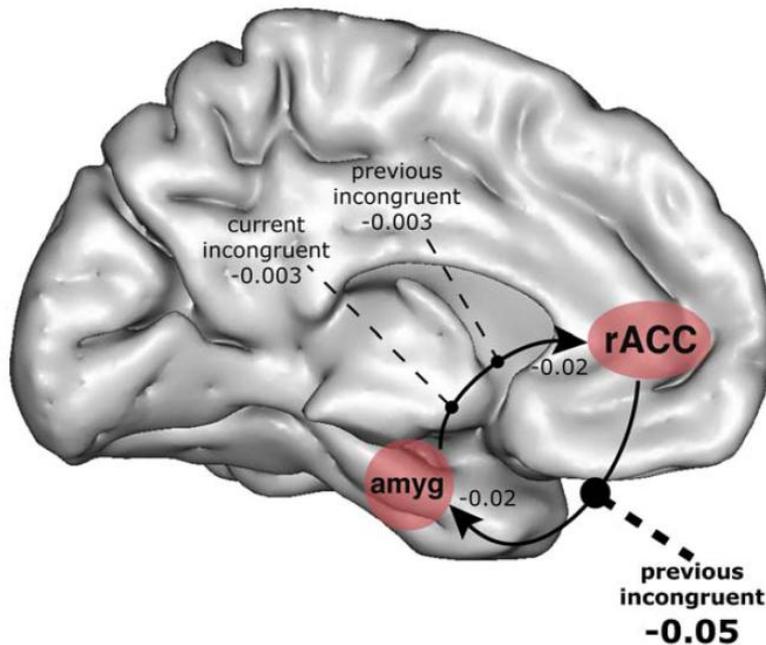


Figure 10 : L'activation du CCA rostral lors d'un test de SE modifié en IRMf est accompagnée d'une réduction simultanée de l'activité de l'amygdale. Ces données suggèrent que les stimuli émotionnels distrayants provoquent une activation de l'amygdale. Cette interférence est résolue par l'activation du CCA rostral qui va inhiber l'amygdale grâce à des processus top-down modulateurs (d'après Etkin, 2006).

II.5.4 Hypothèses neurochimiques

Peu d'études se sont intéressées aux neurotransmetteurs impliqués dans l'effet Stroop émotionnel. Williams et collaborateurs (1996) suggèrent deux neuromodulateurs possibles, la dopamine et la noradrénaline. Nous n'aborderons ici que le rôle de la dopamine.

La dopamine interviendrait dans la gestion du conflit émotionnel du fait de son rôle modulateur des fonctions de commande attentionnelle et des fonctions émotionnelles.

A. Rappel anatomique

Les neurones dopaminergiques se projettent à partir d'amas cellulaires groupés essentiellement dans le mésencéphale sur environ 30 groupes cellulaires identifiés, ayant la particularité de rassembler l'ensemble du cerveau associatif et intégrateur des conduites adaptatives, à l'exclusion donc des réseaux effecteurs ayant en charge les entrées-sorties, les modules ascendants ou descendants.

Plus précisément, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont situés dans le

mésencéphale antéro-ventral dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), la substantia nigra et l'aire rétro-rubrale. Dans une moindre mesure, il existerait des corps cellulaires de neurones dopaminergiques au sein même du striatum (Prensa, 2000).

On distingue un contingent de fibres longues et de fibres courtes. Les fibres longues sont issues d'une part, de la pars compacta de la substantia nigra et de l'aire rétro-rubrale et projettent massivement sur le striatum dorsal (système nigrostriatal) et, d'autre part, de l'aire tegmentale ventrale qui innervent les aires corticales préfrontales et limbiques (système mésocorticolimbique). On distingue le système mésolimbique et le système mésocortical. Le système mésolimbique, issu de l'ATV, innerve principalement le noyau accumbens, les tubercules olfactifs, le septum, l'hippocampe, le complexe amygdalien et le noyau interstitiel de la strie terminale. Le système mésocortical projette à partir de l'ATV et de la région médiane de la SNc sur le septum, les zones corticales piriformes, entorhinales, préfrontales, le cortex cingulaire antérieur, l'habenula, et sur les régions limbiques du tronc cérébral. L'essentiel de ces fibres passe par le faisceau médian tégmental. Des neurones dopaminergiques à courtes projections tubéro-hypophysaires et incerto-hypothalamiques sont retrouvés dans le diencéphale.

Le système nigrostrié intervient dans la régulation du mouvement alors que le système mésocorticolimbique est impliqué dans les processus attentionnels, motivationnels et émotionnels (Lechevalier, 2008).

Ainsi, du fait des projections dopaminergiques notamment sur le CCA, l'amygdale et le CPF, on comprend que la dopamine puisse jouer un rôle dans le conflit émotionnel.

La maladie de Parkinson étant principalement liée à la dégénérescence des neurones dopaminergiques, elle représente un modèle intéressant pour étudier le rôle de la dopamine sur les processus d'interférence émotionnelle. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier l'influence de la dopamine sur les processus d'interférence émotionnelle chez des patients parkinsoniens.

B. Maladie de Parkinson et résistance à l'interférence cognitive

Lors de la passation du test de Stroop, les patients parkinsoniens mettent deux à trois fois plus de temps à dénommer la couleur des mots en situation d'interférence que celle des rectangles, alors que les témoins mettent une fois et demi plus de temps. Ceci n'est pas uniquement lié à la bradykinésie secondaire à la maladie mais probablement aussi à des difficultés dans le

maintien d'un programme mental et de résistance à l'interférence induite par la dimension non pertinente des stimuli. En effet, les patients parkinsoniens font plus d'erreurs à ce test que les sujets contrôles. Ces déficits sont modérés en début de maladie et augmentent généralement progressivement avec l'évolution (Dujardin, 2007 ; Hsieh, 2008).

Janvin et collaborateurs (2006) montrent qu'un mauvais taux de réponse au test de Stroop est prédictif d'un risque de développement futur de démence chez les patients parkinsoniens.

Dans une étude en IRMf, Fera et collaborateurs (2007) ont comparé des sujets sains à des patients parkinsoniens réalisant un test de Stroop en situation de sevrage (phase OFF) et de prise de traitement dopaminergique (phase ON). Chez les témoins, en condition d'interférence, les cortex préfrontaux dorsolatéraux et pariétaux (gauche>droit) s'activent. Cette activation est corrélée positivement au taux de bonne réponse à la tâche. En OFF, les patients présentent une activation du CCA et de la pré-AMS (Aire Motrice Supplémentaire). L'administration de L-Dopa rétablit partiellement les activations normales, avec une activation bilatérale du CPF dorsolatéral qui est corrélée à une amélioration du taux de bonnes réponses.

C. Maladie de Parkinson et résistance à l'interférence émotionnelle

Serra-Mestres et collaborateurs (2002) ont présenté un test de SE à des patients parkinsoniens non déprimés et non déments. Les patients étaient testés sous traitement dopaminergique chronique. Les auteurs objectivent un effet d'interférence plus important pour les mots négatifs que pour les mots neutres chez les patients, comparés à des volontaires sains alors que les performances au test de Stroop classique et à un test explorant l'interférence provoquée par des mots neutres n'étaient pas significativement différentes chez les patients et les volontaires sains. Ces résultats suggèrent que les patients parkinsoniens sont plus vulnérables à l'interférence produite par les émotions négatives que les témoins. Seize des 27 patients présentaient des fluctuations motrices et il n'est pas fait référence aux fluctuations non motrices. Les auteurs concluent que cette vulnérabilité à l'émotion négative pourrait expliquer l'augmentation du risque de développement ultérieur d'une dépression chez ces patients. Les auteurs font l'hypothèse que cette vulnérabilité est liée à un dysfonctionnement au niveau du cortex cingulaire antérieur qui intervient à la fois dans les processus d'attention sélective et d'intégration des informations émotionnelles.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux mécanismes neuronaux sous-tendant le conflit émotionnel en IRMf dans la maladie de Parkinson.

D. Addictions et résistance à l'interférence émotionnelle

Des troubles des performances au test de Stroop émotionnel sont objectivés dans des pathologies psychiatriques où un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques est suspecté. C'est le cas des addictions qui font intervenir les voies méso-cortico-limbiques, système de récompense cérébral dont la dopamine apparaît comme le neurotransmetteur clé. Ces observations renforcent ainsi l'hypothèse d'un rôle de la dopamine dans les processus d'interférence émotionnelle.

Un effet SE est retrouvé chez les patients toxicomanes pour les mots sémantiquement liés aux drogues. Franken et collaborateurs (2004) ont fait passer un test de SE à des patients toxicomanes à l'héroïne après désintoxication. Avant le test, les patients recevaient soit un placebo soit une dose orale de 2 mg d'haloperidol, un antagoniste dopaminergique. La performance des patients dans la condition Haloperidol s'améliorait par rapport à celle dans la condition Placebo, bien qu'aucun effet de l'haloperidol ne fût noté sur la sensation subjective de « craving » (envie extrême de consommer et de ressentir les effets du produit).

II.5.5 Limites du SE

La tâche du SE ne mesure pas directement l'interférence émotionnelle sur l'activité cognitive en cours. En effet, contrairement au Stroop classique, il n'existe pas de conflit direct entre la dimension du stimulus pertinente pour la tâche (la couleur de l'encre) et celle qui ne l'est pas (le sens du mot) puisque le mot ne désigne pas un nom de couleur.

De plus, chez les sujets sains, le ralentissement des temps de réponse est soit non détecté (Williams et al, 1996), soit présente une habituation très rapide (Compton et al, 2003 ; McKenna, 1986). Ce manque d'effet comportemental robuste limite les conclusions qui peuvent être tirées des études d'imagerie utilisant la tâche du SE (Whalen et al, 1998 ; Bishop et al, 2004 ; Compton et al, 2003).

Enfin, l'interférence émotionnelle se manifeste uniquement si les mots sont présentés par liste, et non s'ils sont randomisés de façon aléatoire (Algom et al, 2004). Whalen et al (1998) recommandent des listes durant au moins 30 secondes (au moins 7 mots). Ceci oblige l'utilisation de paradigmes en bloc en IRM fonctionnelle, empêchant l'utilisation de paradigmes évènementiels, ce qui limite la distinction des régions impliquées dans le

monitoring (détection/génération) de conflit de celles impliquées dans la résolution de conflit.

II.5.6 Tâche du SE modifié : description de la tâche d'Etkin

C'est ainsi qu'Etkin et collaborateurs (2006) ont créé un test de SE modifié permettant de mesurer plus directement le conflit émotionnel. La tâche consiste à identifier l'expression de visages présentés exprimant la joie ou la peur, tout en ignorant le mot « joie » ou « peur » écrit dessus. Les essais sont soit congruents (visage et mot exprimant la même émotion) soit incongruents (visage et mot n'exprimant pas la même émotion). Le conflit émotionnel naît de l'incongruence entre l'émotion du visage (pertinente pour l'activité en cours) et l'émotion du mot (distractrice pour l'activité en cours).

Les auteurs ont construit leur paradigme afin de différencier les mécanismes sous-tendant le conflit : le monitoring du conflit émotionnel (c'est-à-dire la détection du conflit et le recrutement d'autres structures pour la résolution du conflit) et la résolution du conflit émotionnel. Pour cela, les auteurs divisent les essais incongruents selon qu'ils sont précédés d'un essai congruent ou incongruent. Ils obtiennent ainsi des « doublons » :

- Les essais incongruents précédés d'un essai incongruent qui reflètent la résolution du conflit
- Les essais incongruents précédés par un essai congruent qui reflètent le monitoring du conflit.

Le temps de réponse à un essai incongruent est plus court s'il est précédé par un essai incongruent que s'il est précédé d'un essai congruent (Botvinick et al, 1999 ; Egner and Hirsch, 2005; Kerns et al, 2004). Ces données suggèrent que, lors du premier essai incongruent, des mécanismes cérébraux anticipatoires s'activent. Ceux-ci vont alors recruter d'autres aires cognitives de contrôle qui vont résoudre le conflit et améliorer la résolution du conflit lors de l'essai suivant (Botvinick, 2001).

Les auteurs ont testé ce paradigme chez des sujets sains en IRM fonctionnelle. La génération du conflit émotionnel est associée à une activation de l'amygdale droite et du cortex préfrontal dorsomédial et dorsolatéral, indépendante de la valence positive ou négative du stimulus, alors que la résolution du conflit est associée à une activation du cortex cingulaire antérieur rostral. Les auteurs ont ensuite fait du tracking séquentiel du conflit émotionnel et ont montré que l'activation du CCA rostral est prédite par la quantité d'activité neuronale de l'essai précédent liée au conflit. De plus, l'activation du CCA rostral est accompagnée par une réduction simultanée et corrélée de l'activité de l'amygdale. Ces données suggèrent ainsi que

les stimuli émotionnels distracteurs provoquent une activation de l'amygdale. Cette interférence est résolue par l'activation du CCA rostral qui va inhiber l'amygdale grâce à des processus top-down modulateurs, ce qui permettrait aux régions corticales cognitives (CPF dorsolatéral) de réaliser la tâche de dénomination.

III. TROUBLES ATTENTIONNELS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Nous avons vu plus haut que les tâches attentionnelles sont sous la dépendance de différents types d'innervation dont l'innervation dopaminergique mésolimbique et mésocorticale. Les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) peuvent ainsi présenter des troubles attentionnels.

III.1 Alerte

Dans la maladie de Parkinson, les systèmes de vigilance et d'alerte sont généralement préservés. La plupart des travaux objectivent une conservation des capacités d'attention soutenue, malgré un allongement général des temps de réponse secondaire au ralentissement sensorimoteur (Dujardin et al, 2007).

III.2 Attention sélective

En revanche, il existe une baisse des capacités d'attention sélective, et ce, dès les premiers stades de la maladie.

Aux épreuves de temps de réaction de choix, il existe une majoration nettement plus importante du temps de réponse chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains, à mesure que la détection d'une information cible se complexifie.

Les situations de double tâche entraînent des déficits importants. Malapani et collaborateurs (1994) rapportent que les patients parkinsoniens sont capables d'effectuer normalement des épreuves de temps de réactions simples visuels ou auditifs mais, contrairement aux sujets sains, ils sont en difficulté lorsqu'il s'agit d'effectuer les deux tâches simultanément. Ces résultats montrent que les deux informations sont traitées successivement et non simultanément comme chez les sujets sains, ce qui suggère des difficultés pour les patients parkinsoniens à partager leurs ressources attentionnelles.

Dans les tests d'indication spatiale comme le paradigme de Posner, le sujet doit indiquer le plus rapidement possible la localisation d'un stimulus cible survenant soit à gauche soit à droite. La survenue du stimulus est précédée par un stimulus indice. Le stimulus cible survient soit dans la position du champ visuel annoncée par l'indice (condition valide) dans une proportion élevée de cas (généralement 80%), soit dans une position du champ visuel opposée (condition non valide). Comparativement à la situation où l'indice ne fournit aucune information sur le côté de survenue du stimulus (condition neutre), il existe un abaissement des temps de réaction (ou bénéfice) en condition valide et un allongement (ou coût) en condition non valide chez les sujets sains. L'effet bénéfique de l'indice valide serait dû, selon Posner (1984), au fait que le sujet a pu « engager » son attention à l'endroit de la cible avant que celle-ci n'apparaisse. Dans les cas où l'indice est non valide, il existe aussi un coût attentionnel. Dans ce cas, le sujet doit d'abord désengager son attention de l'endroit indiqué par l'indice afin de la diriger vers la cible, ce qui retarde la réponse. Chez les patients parkinsoniens, le bénéfice de la condition valide est comparable à celui des sujets sains. Les patients engagent donc bien leur attention. Par contre, il existe une baisse significative des coûts, témoins qu'ils désengagent plus rapidement leur attention que les témoins. Ceci a été interprété comme un déficit dans le maintien de l'attention ou comme un déclin rapide de l'inhibition. La perturbation de ces processus dépend de la sévérité des troubles moteurs et de la durée d'évolution de la maladie.

III.3 Commande attentionnelle

Des déficits sont rencontrés dans les tâches de conflit ou d'inhibition telles que le test de Stroop (voir chapitre I.5.4.B.), la catégorisation perceptive et les paradigmes d'alternance entre deux sets (Dujardin, 1999; Hayes, 1998).

IV. TROUBLES EMOTIONNELS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La plupart des études qui ont investigué les processus émotionnels chez les patients parkinsoniens soulignent la présence de perturbations à bas bruit. Il s'agit d'altération des capacités de reconnaissance et de reproduction des émotions, notamment négatives. Ces anomalies pourraient être présentes dès les stades précoces de la maladie (Ibarretxe-Bilbao, 2009 ; Pell et al, 2005 ; Dujardin et al, 2004 ; Sprengelmeyer et al, 2003).

De nombreuses études se sont intéressées à ce sujet. Les paradigmes utilisés consistent essentiellement en :

- la reconnaissance d'émotions dans la modalité visuelle (expressions faciales le plus souvent, images, mots, vidéos à connotation émotionnelle) ou auditive (prosodie),
- la production d'émotions : expressions faciales émotionnelles ou prosodie affective.

La lévodopa permettrait d'améliorer l'ensemble de ces troubles (Sprengelmeyer et al, 2003 ; Tessitore, 2002) bien que peu d'études aient comparé directement les performances des patients selon la prise ou le sevrage en traitement dopaminergique.

Un nombre croissant d'études s'intéresse actuellement aux effets de la stimulation subthalamique sur les modifications émotionnelles observées chez des patients parkinsoniens. Nous n'aborderons pas ce sujet ici.

IV.1 Troubles de la reconnaissance des émotions

IV.1.1 Trouble de la reconnaissance des émotions visuelles

Différents types de stimuli sont utilisés dans les études portant sur la reconnaissance des émotions. Il s'agit principalement de :

- Photographies de visages expressifs notamment ceux issus du test d'Ekman,
- Images complexes émotionnelles notamment celles issues de l'International Affective Picture System (IAPS) (Lang, 2008),
- Mots à connotation émotionnelle

A. Trouble de la reconnaissance des expressions faciales

a) Résultats des études

La perception des visages, c'est-à-dire la capacité à identifier des visages non familiers (grâce à la forme du nez, des yeux, des oreilles, etc...) n'est généralement pas perturbée chez les patients parkinsoniens. Les difficultés seraient spécifiquement imputables à la composante émotionnelle (Sprengelmeyer, 2003 ; Lawrence, 2007).

Une vingtaine d'études environ ont été publiées à ce sujet. La plupart des études objectivent une altération de la reconnaissance des expressions faciales chez des patients testés sans ou avec traitement dopaminergique mais il existe une discordance partielle dans le type

d'émotion altérée.

La majorité des publications objectivent des anomalies de reconnaissance des émotions faciales, notamment des émotions négatives (dégoût, colère, peur, tristesse) (Clark et al, 2008 ; Lawrence et al, 2007 ; Dujardin et al, 2004; Yip et al, 2003 ; Sprengelmeyer et al, 2003; Kan et al, 2002). Parmi ces émotions négatives, c'est l'émotion de dégoût qui semble la plus difficile à reconnaître (Suzuki et al, 2006 ; Sprengelmeyer, 2003).

Certaines études n'ont pas mis en évidence de troubles de la reconnaissance des visages du fait d'une probable hétérogénéité des caractéristiques démographiques des groupes étudiés et de la petite taille des échantillons (Adolphs et al, 1998 ; Pell et Leonard, 2005).

b) Substrat neuroanatomique

L'identification des régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance des expressions faciales reste controversée. D'après des études d'imagerie fonctionnelle et de neuropathologie, il semble que ces régions impliqueraient l'insula, l'amygdale, le striatum ventral, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal.

Certaines régions spécifiques du cerveau seraient impliquées dans une émotion particulière. Le dégoût impliquerait le putamen ventral ou l'insula selon les auteurs. Le putamen ventral, le CCA et le COF latéral seraient impliqués dans la reconnaissance de la colère. Le CPF antéro-inférieur droit, l'amygdale ainsi qu'une boucle orbitofrontal-CCA-CPF inférieur seraient impliqués dans la reconnaissance de la peur.

Dans une étude en potentiels évoqués visuels où les auteurs ont estimé la topographie des générateurs impliqués lors de la présentation du visage de peur, les auteurs ont mis en évidence une réponse amygdalienne émoussée dans le groupe de patients parkinsoniens évalué sous traitement dopaminergique chronique, par rapport à un groupe témoin (Yoshimura et al, 2005).

Dans une étude en IRM utilisant des analyses morphométriques, Ibarretxe-Bilbao et al (2009) ont montré que les troubles de reconnaissance de visages émotionnels étaient associés à une perte de substance grise dans l'amygdale droite et dans le cortex orbitofrontal bilatéralement.

c) Rôle de la dopamine

La dopamine semble jouer un rôle clef dans la reconnaissance émotionnelle puisque des troubles apparaissent dans la maladie de Parkinson. Cependant, peu d'études comparent les

performances des patients avec et sans leur traitement dopaminergique. Les patients sont le plus souvent évalués sous traitement chronique ou sans traitement chronique en début de maladie.

Le traitement dopaminergique semble améliorer les troubles de la reconnaissance des visages et restituer partiellement les activations cérébrales perdues. Les patients sans traitement dopaminergique présentent des troubles de la reconnaissance du dégoût plus fréquemment que les patients sous traitement dopaminergique (Sprengelmeyer et al, 2003).

Une réponse amygdalienne émoussée lors de la présentation de visages exprimant la peur a été objectivée dans une étude en IRM fonctionnelle chez des patients évalués en condition de sevrage dopaminergique. En condition de réplétion dopaminergique, une restauration partielle de l'activation amygdalienne apparaît (Tessitore et al, 2002).

Les fonctions dopaminergiques présynaptiques sont altérées de façon précoce dans la MP, non seulement dans le striatum mais aussi dans l'amygdale et le cortex orbitoventral, expliquant probablement les difficultés observées chez les patients dans les aspects de reconnaissance d'émotions négatives (Ouchi et al, 1999).

B. Trouble de la reconnaissance des images émotionnelles

Les études utilisant des images émotionnelles chez des patients parkinsoniens objectivent une cotation de l'image en terme de valence (c'est-à-dire le caractère plaisant ou déplaisant d'une image) identique chez les patients et les témoins alors que l'intensité de l'image (« arousal ») est jugée moins forte chez les patients (Drago et al, 2008 ; Wieser et al, 2006), plus spécifiquement pour les scènes négatives pour certains auteurs (Miller et al, 2009 ; Bowers et al, 2006a). Les patients étaient tous évalués sous traitement dopaminergique chronique.

IV.1.2 Trouble de la reconnaissance d'émotions auditives

A. Résultats des études

Les paradigmes sont basés principalement sur la reconnaissance du caractère affectif d'une prosodie lors de l'écoute de phrases ne contenant pas de sens, énoncées dans différentes intonations émotionnelles.

Comme pour la reconnaissance d'émotion dans la modalité visuelle, les patients présentent des troubles de reconnaissance de l'identification de la prosodie émotionnelle, pour toutes les émotions pour certains auteurs (Schröder, 2006; Pell & Leonard, 2003) ou, plus

spécifiquement, pour les émotions négatives pour d'autres auteurs (Dara et al, 2008 ; Yip et al, 2003).

Dara et collaborateurs (2008) ont présenté des phrases ne contenant pas de sens (phrases non sémantiques) mais ayant une syntaxe respectée, énoncées dans sept différentes émotions (colère, dégoût, peur, tristesse, joie, surprise agréable, ton neutre) et dans 2 niveaux d'intensité émotionnelle différente (haute ou basse), à des patients parkinsoniens non déments sous traitement dopaminergique et à des sujets sains. Pour les émotions de colère, de peur et de dégoût, les auteurs objectivent des troubles de la catégorisation émotionnelle des phrases, mais pas de trouble de l'évaluation de l'intensité attribuée aux émotions. Yip et collaborateurs (2003) ont objectivé une diminution de la reconnaissance de la prosodie pour les 6 émotions chez des patients parkinsoniens bilatéraux alors qu'ils observaient une diminution pour la tristesse et le dégoût, et non pour la joie, chez les patients atteints unilatéralement.

A l'inverse, certaines études n'objectivent pas de différence dans la reconnaissance de la prosodie affective chez les patients parkinsoniens comparés aux sujets sains (Kan, 2002).

B. Substrat neuroanatomique

Les structures anatomiques impliquées dans le traitement de la prosodie émotionnelle sont moins bien définies que celles impliquées dans le traitement des expressions faciales. Le cortex temporal droit, le CPF bilatéral, la région frontopariétale droite, l'amygdale et le striatum seraient impliqués.

IV.2 Trouble de la production des émotions

IV.2.1 Trouble de la production d'expressions faciales émotionnelles

Il existe un trouble de la production des expressions faciales émotionnelles chez les patients parkinsoniens (Jacobs et al, 1995 ; Bowers et al, 2006b).

Jacobs et al (1995) ont demandé à des patients parkinsoniens de prendre des expressions faciales émotionnelles (joie, tristesse, colère, peur, neutre) en face d'une caméra vidéo. Les expressions des patients ont alors été cotées en type et en intensité d'émotion par des expérimentateurs non familiers de l'hypothèse expérimentale. L'identification des différentes expressions faciales tend à être plus difficile chez les sujets parkinsoniens comparés aux sujets normaux, surtout pour les expressions de colère et de tristesse. Les patients ont

significativement des émotions moins intenses que les contrôles. Il n'y a pas de corrélation entre l'habilité à produire une émotion faciale et le score moteur (finger-tapping, pronation-supination de la main, bradykinésie globale). Une des limites principales de cette étude est qu'il n'y a pas de tâche contrôle de production d'une expression faciale non émotionnelle.

IV.2.2 Trouble de la production d'une prosodie affective

Benke et al (1998) ont évalué la capacité à produire une prosodie affective par des patients parkinsoniens non déprimés sous traitement dopaminergique en demandant aux patients de lire des phrases avec une prosodie émotionnelle donnée (colère, surprise, tristesse, joie). Chaque prosodie était ensuite jugée par trois différents examinateurs. Les auteurs objectivent un trouble de la production de la prosodie affective chez les patients parkinsoniens comparés aux sujets sains. La différence était significative pour le groupe de patients parkinsoniens détériorés cognitivement. Il y avait une tendance non significative pour le groupe de patients non déments.

IV.2.3 Trouble de la production d'un discours émotionnel

Crucian et al (2001) ont présenté des mots émotionnels et neutres à des patients parkinsoniens non déments sous traitement dopaminergique, et des sujets sains, et leur ont demandé de donner un exemple récent d'une expérience associée à chacun des mots. Chaque réponse est ensuite cotée en nombre de mots et en durée. Comparés aux témoins, les patients fournissent un nombre de mots plus important et une durée plus longue du discours quand les sujets parkinsoniens décrivent des mots de haut arousal et de valence négative (peur ou colère). Les auteurs parlent de phénomène de « kinésie verbale paradoxale ».

V. L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE

Tout chercheur rêve de disposer d'une méthode alliant une bonne résolution spatiale et temporelle pour la mesure de l'activité cérébrale, tout en étant non traumatique pour le sujet. Une telle méthode n'existe pas mais de nombreuses techniques existent, permettant de privilégier tel ou tel aspect du fonctionnement du cerveau. Ces techniques peuvent être directes comme l'électro-encéphalographie (EEG) et la magnéto-encéphalographie (MEG), ou

indirectes, comme la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). La TEP et l'IRMf mesurent les changements hémodynamiques régionaux induits par les variations de l'activité neuronale. Ces deux techniques possèdent une haute résolution spatiale (quelques millimètres) mais une résolution temporelle relativement médiocre (quelques secondes à plusieurs minutes). A la différence de la TEP, l'IRMf est une méthode non invasive. A l'inverse, l'EEG et la MEG mesurent l'activité électromagnétique neuronale avec une très haute résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde), mais avec une résolution spatiale plus faible (de quelques millimètres à un centimètre) (Gosseries et al, 2008).

V.1 Principe neurophysiologique de l'IRMf : l'effet BOLD

Le principe sur lequel se base l'IRMf est que les neurones impliqués dans une tâche psychomotrice augmentent leur niveau d'activité neuronale, ce qui nécessite d'accroître le débit sanguin régional. On parle de couplage neurovasculaire. L'IRMf repose, non pas sur la mesure directe de cette augmentation de débit (comme c'est le cas de la TEP), mais sur les modifications fonctionnelles concomitantes des propriétés magnétiques du sang, au niveau des capillaires et du réseau veineux, en aval des neurones activés. Les contrastes obtenus sur la base de ces propriétés ont été baptisés "BOLD" (Blood Oxygen Level Dependent) (Ogawa et al, 1993). Cet effet repose sur deux éléments majeurs de la réponse cérébrovasculaire (ou réponse hémodynamique). Tout d'abord, sur le fait que le transporteur d'oxygène (O₂) dans le sang – l'hémoglobine (Hb) – a des propriétés magnétiques différentes selon que l'O₂ est transporté ou non. L'oxyhémoglobine (HbO₂) correspond à la fixation de l'O₂ par l'Hb. Elle est diamagnétique, comme l'ensemble des tissus biologiques, c'est-à-dire qu'elle ne perturbe pas le champ magnétique externe appliqué aux tissus. L'hémoglobine dé-oxygénée donne la désoxyhémoglobine (Hb). Cette molécule est paramagnétique, c'est-à-dire qu'elle perturbe le champ magnétique extérieur appliqué aux tissus³. La désoxyhémoglobine dans le sang induit une différence locale de susceptibilité magnétique entre les espaces intravasculaires et extravasculaires. Plus sa concentration sera élevée, plus la différence de susceptibilité magnétique sera importante. Cette différence de susceptibilité magnétique induit un champ magnétique perturbateur autour des vaisseaux qui se superpose au champ magnétique statique

³ Un milieu est dit diamagnétique si le champ résultant de l'application d'un champ magnétique est inférieur au champ appliqué. A l'inverse, un tissu est dit paramagnétique si le champ résultant de l'application d'un champ magnétique est supérieur au champ appliqué.

(Fig. 11, panel B). Ce champ perturbateur a comme effet de raccourcir les temps de relaxation transversale T2 et T2* des protons des molécules d'eau dans l'espace extravasculaire.

Le deuxième élément est le "déséquilibre" existant lors d'une activation neuronale entre l'augmentation locale du débit sanguin et la consommation en oxygène. L'augmentation relative du débit sanguin (de l'ordre de quelques dizaines de pourcents) est nettement supérieure à l'augmentation de la consommation en oxygène par les neurones activés. Il résulte de ce déséquilibre entre ces deux paramètres physiologiques, une augmentation de la concentration en oxyhémoglobine, au détriment de la concentration en désoxyhémoglobine, en aval des neurones activés (Fig. 11, panel A). La diminution locale de la concentration en désoxyhémoglobine suscite une diminution de la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intra-vasculaires et extra-vasculaires, et par conséquent, une diminution de l'intensité du champ magnétique perturbateur par rapport à l'état de repos. Cette diminution prolonge le temps de relaxation transversale T2* et entraîne une augmentation de l'intensité du signal IRM mesuré.

Le contraste BOLD reflète donc des modifications hémodynamiques locales telles que les changements locaux de débit sanguin cérébral, du volume sanguin cérébral et des susceptibilités magnétiques intra-vasculaires, sans fournir des réponses sur la relation intime entre ces changements hémodynamiques et l'activité neuronale.

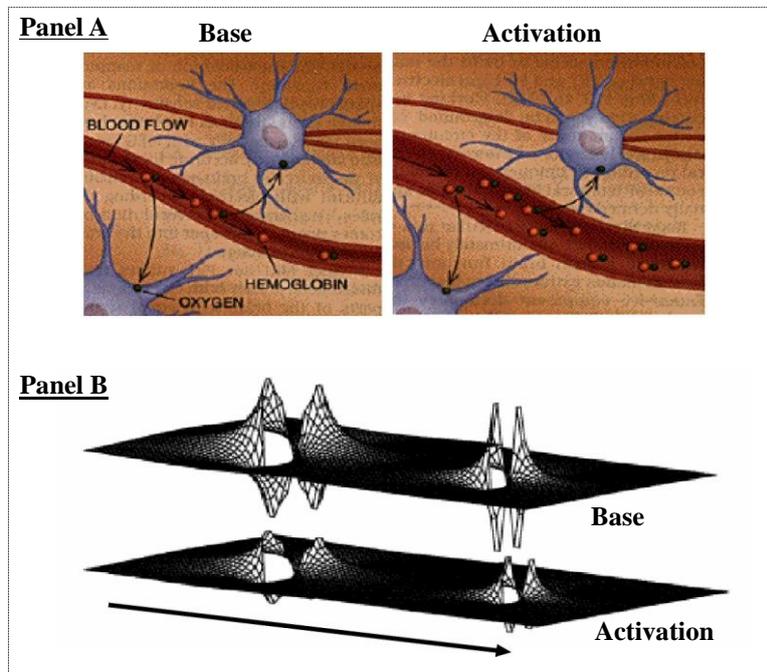


Figure 11 : À propos du contraste BOLD

Panel A : Couplage entre l'activité neuronale et les paramètres cérébro-vasculaires. Quand des neurones passent d'un état de base à un état d'activation, le débit sanguin augmente localement, tandis que la consommation en oxygène des neurones augmente plus faiblement. La diminution relative de la concentration en désoxyhémoglobine induit une diminution de la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intravasculaires et extravasculaires par rapport à l'état de repos, ce qui entraîne une augmentation de l'intensité du signal IRM mesuré (Figure adaptée de Raichle, 1994).

Panel B : Intensité de la perturbation du champ magnétique statique induite autour de deux vaisseaux par des différences de susceptibilité magnétique entre les espaces intra et extravasculaires. Les deux vaisseaux sont orientés verticalement, mais ne sont pas explicités sur ce schéma. La direction du champ magnétique statique (flèche) est perpendiculaire à l'orientation des deux vaisseaux. La figure du haut représente la condition basale et la figure du bas, la condition d'activation (Figure adaptée de Warnking, 2003).

V.2 Paradigmes expérimentaux

Les paradigmes expérimentaux en IRMf sont basés sur la mise au point de méthodes de comparaison entre des mesures faites dans différentes conditions. Il faut donc mettre en place des paradigmes « de différence » (méthode de soustraction cognitive). L'objet d'étude qui est l'activité corticale va donc résulter de la soustraction entre deux états cognitifs différents. Le paradigme le plus utilisé en IRMf est le paradigme de type « Block ». Il consiste en une

alternance de conditions expérimentales. Ces conditions sont en général des phases de tâches et des phases de repos. La comparaison de l'amplitude des signaux obtenus respectivement pendant les deux phases permet d'isoler les composantes fonctionnelles spécifiques à chaque condition. Ce type de paradigme présente deux inconvénients : il ne permet pas d'identifier les réponses associées à des événements individuels ayant lieu à un moment particulier de l'exploration, et il n'est pas possible d'acquérir d'information sur la chronométrie des activations cérébrales puisque l'on obtient la moyenne de l'activité cérébrale au cours d'un bloc qui comprend plusieurs événements sommés.

Afin de mesurer les réponses hémodynamiques d'événements individuels, le paradigme de type « événementiel » a été mis en place. Ce paradigme se base sur l'observation des changements hémodynamiques rapides intervenant quelques secondes après des événements neuraux relativement brefs, espacés dans le temps. La réponse hémodynamique est enregistrée à chaque événement d'intérêt. Cependant, cette réponse est lente (après un temps de latence de 0-3sec, la réponse hémodynamique atteint sa valeur maximale au bout de 5-9 sec puis revient à sa position initiale d'équilibre après 10-15 sec).

Deux types de paradigmes sont utilisés en IRM événementielle. Les paradigmes à intervalles inter-stimuli (IIS) constants appelés « paradigmes périodiques » et les paradigmes à IIS variables appelés paradigmes « pseudo-aléatoires ». Les premiers consistent à éviter la superposition des réponses hémodynamiques aux événements successifs en espaçant les événements par des intervalles de temps constants. En raison de la durée de la réponse hémodynamique, l'IIS optimal serait alors de l'ordre d'une quinzaine de secondes. Cet IIS, relativement long, limite le nombre de stimuli qui peuvent être présentés par unité de temps et suscite une habituation, voire une somnolence des sujets. La puissance statistique des résultats, par unité de temps, est également assez faible. Au contraire, le second type de paradigme consiste à espacer les événements successifs par intervalles de temps en moyenne plus courts, et à appliquer des méthodes principalement linéaires pour traiter le recouvrement des réponses aux événements successifs. Ainsi, il est possible d'augmenter le nombre de stimuli par unité de temps et d'éviter l'habituation et la somnolence. La puissance statistique des résultats s'en trouve, par ailleurs, améliorée. Le but de notre étude IRMf étant d'explorer les mécanismes sous-tendant le conflit émotionnel (monitoring et résolution), nous avons opté pour un paradigme de type événementiel pseudo-aléatoire.

Deuxième partie : TRAVAIL EXPERIMENTAL

VI. OBJECTIFS DE L'ETUDE IRMF ET HYPOTHESES DE RECHERCHE

VI.1 Objectif principal de l'étude

Nous avons vu plus haut que la compréhension des réseaux neuronaux sous-tendant le conflit émotionnel s'améliore, bien que des études complémentaires soient nécessaires. Le CCA dorsal, l'amygdale et le CPF dorsomédial et dorsolatéral seraient impliqués dans le monitoring du conflit, alors que l'activation du CCA rostral reflèterait la résolution du conflit. Cependant, la neuromodulation chimique de ces processus reste très mal connue. Quelques études suggèrent un rôle possible des systèmes dopaminergiques.

Ainsi, l'objectif principal de notre étude était d'étudier l'influence de la dopamine sur les processus de monitoring et de résolution de conflit émotionnel. La maladie de Parkinson étant principalement liée à la dégénérescence des neurones dopaminergiques, elle offre l'opportunité d'étudier le rôle de la dopamine sur les processus d'interférence émotionnelle.

Pour cela, nous avons réalisé une étude de physiopathologie, monocentrique, contrôlée et ouverte chez des patients parkinsoniens non déprimés et non déments, et des témoins, qui réalisaient deux types d'épreuve de Stroop émotionnel modifié en IRMf. Les patients étaient testés en condition de sevrage dopaminergique (état « OFF ») et en condition de prise médicamenteuse (état « ON »).

VI.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de notre étude était de tester un nouveau paradigme remplaçant les visages expressifs par des scènes émotionnelles afin de voir si ce paradigme induisait les mêmes effets que le paradigme de SE utilisé par Etkin (2006) mais générait une habitude moins forte. En effet, l'habitude aux scènes émotionnelles est moindre que celle entraînée par les visages car les scènes représentent une variété de contexte, alors que les visages peuvent être vus en termes de caractéristiques faciales permanentes (yeux, nez, bouche), malgré des changements de traits en relation avec les émotions (sourcils élevés, bouche

souriante...) (Britton et al, 2006). La diminution de l'habituation pourrait ainsi permettre d'augmenter le signal IRMf dans notre tâche de conflit émotionnel.

VI.3 Hypothèses de recherche

Nous prévoyons que :

- Les aires cérébrales activées lors de la passation de l'épreuve de SE modifié par les participants sains, soient cohérentes avec les données de la littérature (décrites plus haut)
- La dopamine module les processus d'interférence émotionnelle. Les patients en phase de sevrage médicamenteux présenteront une variation des activations cérébrales par rapport aux sujets sains et à la phase de prise médicamenteuse avec une probable diminution voire disparition des activations normales au sein de l'amygdale, du cortex préfrontal dorsolatéral et du CCA dorsal lors du monitoring du conflit émotionnel, ainsi qu'une diminution de l'activation du CCA rostral dans la résolution de conflit, et une activation d'aires normalement non activées.
- Un rétablissement plus ou moins complet des activations cérébrales après la prise de traitement dopaminergique.
- Des activations cérébrales dans la tâche de SE modifié utilisant les images proches de celles de la tâche utilisant les visages, mais plus puissantes.

VII.MATERIEL ET METHODES

VII.1 Participants

Dix patients parkinsoniens au stade des fluctuations motrices (4 femmes et 6 hommes, dont 9 droitiers et 1 gaucher)⁴ et neuf sujets sains (4 femmes et 5 hommes, tous droitiers) ont participé à cette étude, répondant tous à des critères d'inclusion précis (voir Annexe 1). Tous

⁴ Un patient a été exclu des analyses IRMf car il n'a pas pu réaliser le test en phase de sevrage médicamenteux du fait d'une dystonie douloureuse obligeant à sortir le patient de la machine IRM en cours d'examen.

les patients étaient traités par traitement antiparkinsonien: Levo-dopa (n=10), agonistes dopaminergiques (n=9), inhibiteurs de la MAO-B (n=1) et amantadine (n=3). Tous présentaient des fluctuations motrices (n=10) et/ou non motrices (n=9). Aucun participant ne présentait de démence, de trouble psychiatrique non stabilisé ou de prosopagnosie. Cinq patients prenaient des benzodiazépines et trois patients étaient sous traitement antidépresseur. Les doses de médicaments psychotropes étaient cependant peu importantes (moyenne dose de clonazépam (0,65mg/j), lorazépam (1,5mg/j), prazépam (20mg/j) ; tianeptine (37,5mg/j), mirtazapine (15mg/j), sertraline (100mg/j)) et ces médicaments n'avaient pas été introduits de façon récente.

Les patients ont été testés après un sevrage en traitement dopaminergique de 12h en moyenne (état « off ») et après une prise de médicament dopaminergique en dose supraliminaire (dose habituelle du matin + 30%) (état « on ») à 24 heures d'intervalle, dont l'ordre de passation était contrebalancé par tirage au sort.

Les patients étaient recrutés dans les services de neurologie et dans le service de consultation en Troubles du mouvement du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Les témoins étaient recrutés par connaissance et réseau relationnel, et ont été appariés par rapport à l'âge (\pm 5ans), au sexe et au niveau d'éducation des patients (évalué par le niveau scolaire atteint). Préalablement à leur inclusion, les patients et les témoins étaient clairement informés par les médecins investigateurs et signaient le formulaire de consentement. L'étude a reçu l'accord du Comité pour la Protection des Personnes Sud Est (Grenoble).

Avant l'inclusion, les patients sous traitement dopaminergique chronique et les témoins subissaient un examen médical comportant un examen général, neurologique et neuropsychologique permettant de valider les critères d'éligibilité. L'examen neuropsychologique ciblait principalement les fonctions exécutives et attentionnelles grâce à l'échelle de démence de Mattis (Mattis, 1976) et à la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (Dubois, 2000), ainsi que la perception des visages non familiers (Test de Benton, Levin, 1975) et la recherche de troubles comportementaux grâce à l'échelle d'Évaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson (Ardouin, 2009). L'examen psychiatrique recherchait la présence de dépression (Beck Depression Inventory, Beck, 1996) et d'anxiété (State-Trait Anxiety Inventory for Adults, Spielberger, 1983). Pour une description détaillée des tests neuropsychologiques réalisés en phase de traitement chronique, il convient de se référer à l'Annexe 2. Le groupe de patients a obtenu des scores à l'échelle de dépression de Beck (BDI) et d'anxiété (STAI) significativement plus élevés que le groupe de sujets sains, bien que les scores des patients soient inférieurs aux valeurs pathologiques.

Les caractéristiques démographiques, neurologiques et neuropsychologiques des patients sous traitement chronique et des témoins sont précisées dans le tableau 1.

	Patients		Volontaires sains		<i>p</i>
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Age (années)	56,5	6,8	60,2	6,9	ns
Durée maladie (années)	8	3,65	-	-	
Dose équivalent Dopamine mg/j	1024,7	529	-	-	
Années d'étude	11,7	4,7	12,4	5,7	ns
Mattis (/144)	139,7	3,7	141,2	2,1	ns
BREF (/18)	16,8	1,3	17,3	1	ns
Benton (/54)	47,8	2,6	47,9	2,7	ns
BDI (/63)	11,7	7,1	4	2,5	<i>p</i> =0,002
STAI état (/80)	35,6	17,2	23,3	4,2	<i>p</i> =0,02
STAI trait (/80)	39	8,05	31,8	7,17	<i>p</i> =0,04
ECMP					
Evaluation psychique (/24)	2,62	1,3	-	-	
dont hyperémotivité (/4)	1,2	0,79	-	-	
Fonctionnement sur mode apathique (/24)	0,3	0,67	-	-	
Fluctuations non motrices thymiques (/8)	2,2	1,3	-	-	
dont en ON (/4) et OFF (/4)	1,1 et 1,1	0,7et1,1	-	-	
Comportement hyperdopaminergique (/48)	4	2,9	-	-	

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, neurologiques et neuropsychologiques des patients et des sujets sains. Comparaison de l'âge et des années d'études entre patients et contrôles par test t de Student. Comparaison des scores obtenus aux tests de Mattis, BREF, Benton, BDI, STAI état, STAI trait par le test de Mann-Whitney. *p* significatif si <0,05. ns=non significatif.

VII.2 Evaluation neuropsychologique et psychiatrique des patients en états « ON » et « OFF »

Tous les participants ont réalisé l'ensemble de la batterie neuropsychologique.

L'effet aigu de la dopamine ainsi que ses effets sur les capacités de reconnaissance de visages et de scènes émotionnelles ainsi que sur l'apathie⁵ étaient testés en évaluant les patients le matin, en état « on » et « off » à 24 heures d'intervalle, juste après la passation de l'IRM. L'ordre de passation (états « off » puis « on » et vice versa) était contrebalancé entre les patients. Ce bilan était réalisé afin de contrôler les éventuels facteurs confondants pouvant intervenir dans la gestion du conflit émotionnel. En effet, l'importance du degré d'apathie, variable en fonction de l'état ON ou OFF, peut modifier le ressenti émotionnel et donc perturber le conflit émotionnel. De même, la tâche de conflit émotionnel nécessitait une reconnaissance correcte des visages et des scènes émotionnelles en ON et en OFF.

Les capacités de reconnaissance d'expressions faciales étaient testées grâce au test d'Ekman (Ekman et Friesen, 1976), en visualisant sur ordinateur la série A et B en « on » et « off » de façon contrebalancée par tirage au sort. Un score en pourcentage de bonnes réponses (Br) était obtenu pour chaque émotion discrète (joie, tristesse, colère, surprise, peur, dégoût, neutre).

Les capacités de reconnaissance de scènes émotionnelles étaient testées grâce aux images de l'IAPS (Lang, 2008). Deux sets de 60 images (set 14 et set 20) étaient présentés en « on » et « off » de façon contrebalancée par tirage au sort. Six images du set 14 ont été remplacées par des images équivalentes en termes de valence, intensité et dominance (issues des sets 1, 6, 7, 12 et 16), car ces images étaient déjà utilisées dans le paradigme IRMf. L'épreuve se déroulait sur ordinateur via une présentation Powerpoint minutée. Une première diapositive avertissait le sujet de l'apparition de l'image (3 secondes). La scène émotionnelle était présentée pendant 6 secondes. Puis, les deux diapositives de l'échelle de cotation apparaissaient pendant 10 secondes, pour la valence puis pour l'intensité ou vice versa, de façon contrebalancée, afin de focaliser l'attention du sujet et d'éviter une cotation systématique de l'image sur les mêmes

⁵ Nous rappelons que l'apathie parkinsonienne constitue une perte de motivation aboutissant à une diminution des comportements et de la cognition dirigés vers un but, ainsi qu'une diminution de l'émotion accompagnant les comportements dirigés vers un but (Marin, 1996). L'apathie se distingue du symptôme apathique qui peut être rencontré dans d'autres affections telles que la dépression, l'aboulie et le mutisme akinétique. L'apathie parkinsonienne répond au traitement dopaminergique (Czernecki, 2008).

cases par habitude. La cotation que nous avons utilisée a été simplifiée afin de limiter le temps de réponse et d'analyse cognitive. Chaque niveau de cotation était illustré sous la forme d'un SAM (Self Assessment Manikin) (Fig. 12). Les participants ont coté les images sur une échelle allant de 1 à 5 pour chacune des dimensions évaluées. Pour la dimension de valence émotionnelle, 5= très agréable ; 4= agréable ; 3= neutre ; 2= désagréable ; 1= très désagréable. Pour la dimension d'intensité, 5= une émotion d'intensité très forte ; 4= une émotion d'intensité forte ; 3= une émotion d'intensité moyenne ; 2 = une émotion d'intensité faible ; 1= une absence d'intensité émotionnelle. L'ordre d'apparition des images était randomisé. Chaque set comportait un nombre égal d'images agréables (set 14 = 27 images agréables dont 8 très agréables et 19 agréables ; set 20 = 28 images agréables dont 11 très agréables et 17 agréables), neutres (set 14 = 12 images ; set20 = 11 images) et désagréables (set 14= 21 images désagréables dont 11 désagréables et 10 très désagréables ; set 20= 21 images désagréables dont 9 désagréables et 12 très désagréables).

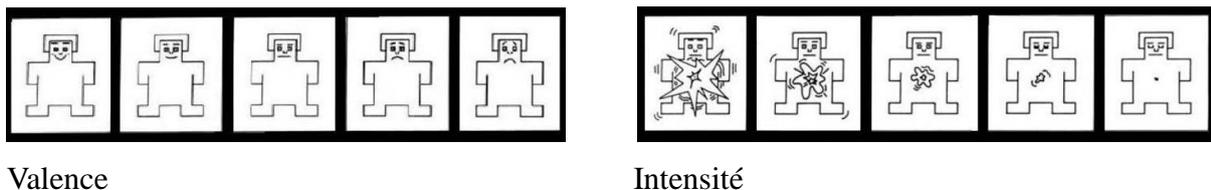


Figure 12 : Self Assesment Manikin (SAM) pour la cotation des dimensions émotionnelles de valence et d'intensité

L'apathie était mesurée grâce à l'échelle de Starkstein (Starkstein, 1992).

Les effets aigus de la dopamine étaient appréciés grâce à l'échelle visuelle analogique de l'humeur (Norris, 1971).

Pour une description plus détaillée des échelles citées ci-dessus, se référer à l'Annexe 3.

VII.3 Analyse statistique des tests neuropsychologiques

Du fait de la petite taille de notre échantillon et de la variance entre les sujets, des analyses non paramétriques ont été réalisées.

Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour les comparaisons appariées inter-groupes (patients en ON ou en OFF *versus* sujets sains). Le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon nous a permis de faire des comparaisons appariées intra-groupes afin d'évaluer l'effet de la Dopa. Les résultats des évaluations neuropsychologiques sont exprimés

sous la forme de moyennes \pm écart-types.

Le logiciel Statview a permis la réalisation des analyses statistiques. Un p inférieur ou égal à 0,05 a été considéré comme statistiquement significatif.

VII.4 Stimuli utilisés en IRMf

Les participants ont réalisées deux types d'épreuve de Stroop émotionnel modifié dans l'IRMf:

1. Une épreuve dérivée de la tâche princeps décrite par Etkins (2006) où des visages émotionnels sont présentés, sur lesquels le mot JOIE ou PEUR est écrit dessus afin d'induire un conflit émotionnel. Nous avons nommé cette tâche le test de Stroop émotionnel visage (SE visage).
2. Une épreuve que nous avons créée où des scènes émotionnelles issues de l'IAPS sont présentées et sur lesquelles sont écrits les mots JOIE ou PEUR. Nous avons nommé cette tâche le SE scène.

VII.4.1 Tâche de SE visage

Elle consiste en la présentation de visages en noir et blanc, exprimant l'émotion de JOIE et de PEUR, sur lesquels les mots JOIE ou PEUR sont inscrits, en lettres capitales rouges, placés au niveau du nez afin de ne pas gêner l'analyse de l'expression émotionnelle du visage (Fig.13). La tâche d'Etkin utilisait les visages issus du test d'Ekman. Nous n'avons pas pu utiliser cette batterie car nous présentions déjà les visages d'Ekman lors du bilan neuropsychologique. Ainsi, afin de ne pas avoir d'habituation aux visages et donc d'émoussement affectif, nous avons utilisé des photographies de visages émotionnels issus du Montreal Set of Facial Displays of Emotion (Beaupré & Hess, 2005). Ce système constitue un ensemble de stimuli d'expressions émotionnelles faciales affichées par des hommes et des femmes de descendance européenne, asiatique, africaine et hispanique. Seules les expressions de joie et de peur ont été sélectionnées pour notre test.

Cent trente six images étaient présentées. Soixante quatre exprimaient la peur dont 32 visages différents de 8 africains, 8 asiatiques, 8 européens et 8 hispaniques (dont 4 hommes et 4 femmes pour chaque groupe ethnique), répétés une fois, et 64 exprimaient la joie (32 visages différents répétés une fois). Huit visages déjà vus deux fois étaient rajoutés afin d'avoir 136 images au total, permettant la construction d'un design pseudoaléatoire d'un bloc de 17

images, répété huit fois (voir Chapitre VII.5).



Figure 13 : Exemple d'image présentée lors du SE visage

VII.4.2 Tâche SE scène

Nous avons voulu tester un nouveau type de tâche de SE modifié utilisant cette fois-ci des scènes émotionnelles. La tâche consistait en la présentation de scènes émotionnelles en couleur, issues de l'IAPS, exprimant les émotions de JOIE et de PEUR, sur lesquelles le mot JOIE ou PEUR était inscrit dessus en lettres capitales rouges, placé au milieu de l'image (Fig. 14). Les images ont été choisies parmi les sets 1 à 16 de l'IAPS. Aucune photographie n'était répétée dans la tâche SE scène ou lors du bilan neuropsychologique.



Figure 14 : Exemple d'image présentée lors du SE scène

VII.5 Paradigme expérimental et tâches en IRMf

Un paradigme pseudo-aléatoire de type événementiel avec 4 types de conflit a été réalisé pour chaque scan fonctionnel.

Les images exprimant la peur et la joie, associées au mot PEUR et JOIE, donnaient lieu à deux conditions principales :

- congruente (mot et image de la même émotion)
- incongruente (mot et image exprimant une émotion différente)

Pour chacune de ces deux conditions principales, deux types d'essai sont possibles :

- Condition principale congruente: image JOIE/mot JOIE et image PEUR/mot PEUR
- Condition principale incongruente: image JOIE/mot PEUR et image PEUR/mot JOIE

En ce qui concerne les processus composant le conflit, on définit, comme vu précédemment, les doublons suivants :

- Doublon explorant le conflit émotionnel
 - o Les doublons explorant le monitoring du conflit (ou essai à basse résolution de conflit, BR). Ce sont les séquences où un essai incongruent est précédé par un essai congruent.
 - o Les doublons explorant la résolution du conflit (ou essai à haute résolution de conflit, HR). Ce sont les séquences où un essai incongruent est précédé par un essai incongruent.
- Doublon sans conflit émotionnel ou non conflit (NC)
 - o Les doublons de non conflit de type 1 (NC1) où l'essai congruent est précédé par un essai congruent
 - o Les doublons de non conflit de type 2 (NC2) où l'essai congruent est précédé par un essai incongruent.

Selon le type d'images (exprimant la peur ou la joie) et de mots (JOIE ou PEUR), 4 possibilités d'association sont possibles dans chacun de ces doublons (Annexe 4). Ainsi, 16 essais différents sont réalisés auxquels on ajoute un essai au début qui ne sera pas analysé, car non précédé d'un essai. Ces 17 essais sont organisés de façon pseudoaléatoire et forment un bloc (Annexe 5) qui sera répété huit fois.

Les deux tests de SE modifié comprenaient donc 8 blocs de 17 essais, chaque bloc étant entrecoupé de cinq événements « nuls », composés d'une croix de fixation placée au centre d'un écran blanc et pendant lequel le participant n'avait rien à faire. Le bloc d'événements nuls servait à faire redescendre la réponse hémodynamique. Un essai débutait par la présentation centrale d'une croix de fixation durant 300 msec afin de diriger le regard du sujet au centre de l'écran. La croix de fixation était immédiatement suivie par la présentation du

stimulus durant 2500 msec, puis par une nouvelle croix de fixation pendant 200 ms. L'intervalle interstimulus était de 3000 ms (Fig. 15 et 16).

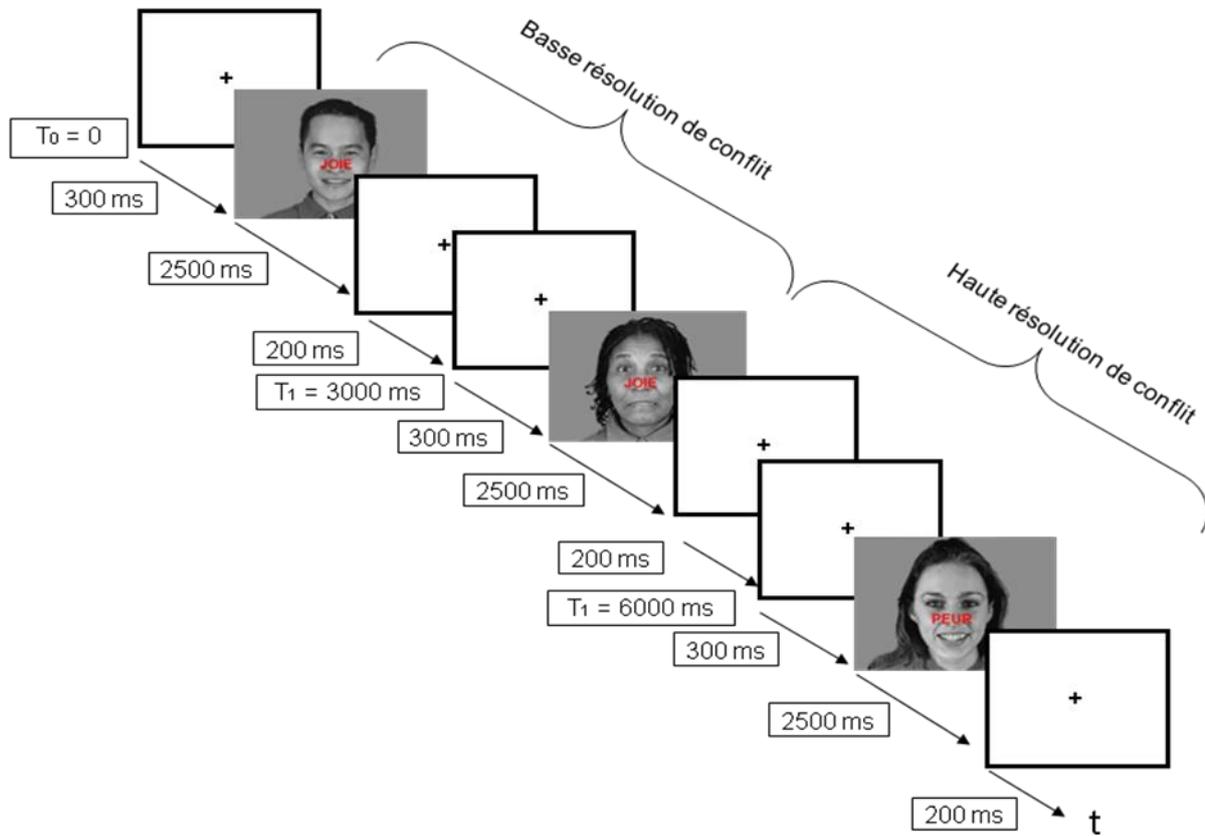


Figure 15 : Exemple d'essais du test de SE visage

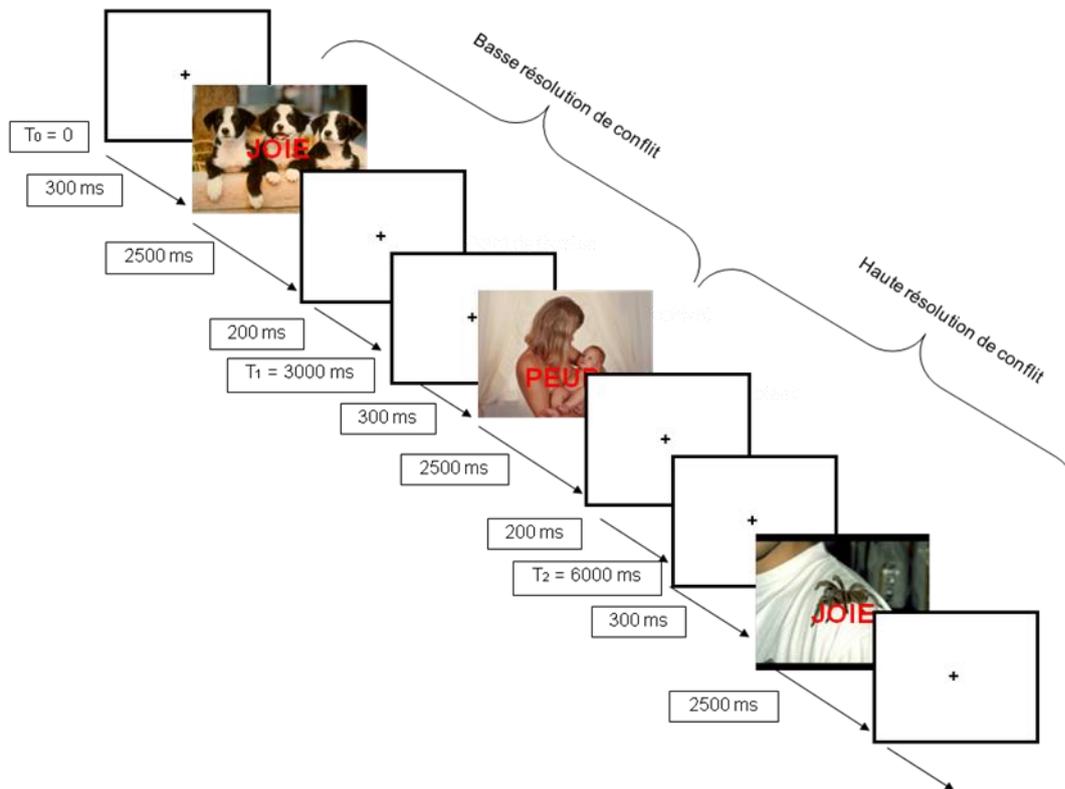


Figure 16 : Exemple d'essais du test de SE scène

VII.6 Procédure expérimentale

Avant le début de l'IRM, en dehors de la machine, une phase d'apprentissage était réalisée, au cours de laquelle le participant appuyait sur le bouton de gauche ou de droite du boîtier selon le type d'émotion, JOIE ou PEUR respectivement, annoncé oralement par l'examineur.

Puis, les participants étaient installés confortablement sur le lit de l'IRM, avec des bouchons dans les oreilles et un casque antibruit, la tête placée au centre de l'antenne, bloquée par des cales afin de limiter les mouvements de la tête. Le boîtier de réponse était placé dans la main droite et la poire d'alerte, sur laquelle les sujets pouvaient appuyer en cas de problème, était tenue par la main gauche.

Les participants réalisaient les deux épreuves de Stroop émotionnel (SE) modifié décrite précédemment. L'ordre de passation des deux tâches était contrebalancé entre les patients et suivant l'état ON/OFF (ou Jour 1 ou Jour 2 chez les témoins). L'évaluation expérimentale a été réalisée sur 2 jours, le matin, dans deux conditions, séparées de 24 heures:

1. Après un sevrage des traitements antiparkinsoniens de 11h en moyenne (état « OFF »)

2. Après une prise de médicament en dose supraliminaire (dose habituelle du matin + 30%) (état « ON »).

Chaque patient était examiné cliniquement dans chaque condition grâce à l'évaluation motrice de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). L'ordre des conditions (ON, OFF) était contrebalancé (On/Off et Off/On) et était déterminé par tirage au sort.

Les sujets témoins ont réalisé la tâche expérimentale IRMf deux fois à 24 heures d'intervalle. Durant les deux jours de passation des tests, les patients et les témoins visualisaient les mêmes tests de SE scène et visage.

La présentation des deux tests se faisait via le logiciel E-Prime 2. Les images étaient transmises dans l'aimant par l'intermédiaire d'un vidéo-projecteur (EPSON EMP 8200), d'un écran de projection situé derrière l'aimant et d'un miroir centré devant les yeux du sujet, allongé dans l'aimant.

Quelque soit la tâche de SE modifié utilisée, le sujet devait juger le plus rapidement possible et le mieux possible de l'émotion de l'image, sans tenir compte du mot écrit dessus. Le sujet devait faire abstraction du mot selon le principe de conflit non conscient. Pour cela, il disposait d'un boîtier à deux boutons posé sur sa cuisse. Le participant cliquait à gauche pour la JOIE et à droite pour la PEUR. La réponse était enregistrée sur l'écran stimulus ou sur la croix de fixation. Le temps de réponse en ms (Tr) et l'exactitude de la réponse (Br) étaient enregistrés. Chaque test de SE modifié durait environ 7 minutes.

VII.7 Acquisition des données IRMf

Les examens IRMf ont été effectués sur un imageur 3 Tesla (Bruker Medspec S300). Les images fonctionnelles ont été obtenues au moyen de séquences sensibles au contraste BOLD. Après l'installation du sujet sur le lit d'examen de l'IRM, un scan de repérage anatomique de 25 coupes sagittales adjacentes de 3 mm d'épaisseur chacune, était acquis, afin d'identifier la commissure antérieure (CA) et la commissure postérieure (CP). Ce repérage avait pour but de permettre d'orienter ultérieurement le volume cérébral d'intérêt parallèlement au plan bi-commissural.

Puis, avant la présentation des stimuli, une acquisition de la séquence fonctionnelle test était réalisée afin que l'aimantation longitudinale ait atteint un état stationnaire au moment des acquisitions ultérieures.

La première acquisition fonctionnelle (images pondérées en T2*) (SE scène ou SE visage)

était ensuite effectuée en multi-coupes (39 coupes axiales entrelacées de 3 mm d'épaisseur, parallèlement au plan CA-CP), en mode EPI (Echo Planar Imaging), permettant l'exploitation du contraste BOLD. Les principaux paramètres de cette séquence étaient les suivants : TR = 2500ms, Te = 45 ms, angle de basculement = 90°, champ de vision = 256x256 mm², matrice d'acquisition = 64x64 et matrice de reconstruction = 128x128. La taille des voxels fonctionnels était de 3x3x3,2 mm.

Puis, l'examen continuait par l'acquisition d'un scan anatomique (images pondérées en T1) de 150 coupes adjacentes d'un millimètre d'épaisseur, orientées de façon identique aux coupes fonctionnelles, afin de pouvoir superposer les images fonctionnelles aux images anatomiques et de pouvoir identifier les régions d'intérêt par rapport à des atlas anatomiques de référence. Les paramètres étaient les suivants : TR = 2500ms, Te = 45 ms, matrice d'acquisition = 256x256. La taille des voxels anatomiques était de 1,3x1,7x1,3 mm.

La deuxième acquisition fonctionnelle était ensuite réalisée (SE scène ou SE visage) avec les mêmes paramètres que ceux de la première acquisition.

VII.8 Traitements des données IRMf

VII.8.1 Traitement spatial des données IRMf

Le traitement des données IRMf a été réalisé par la méthode Statistical Parametric Mapping (SPM). Notre analyse des données a été effectuée par le logiciel SPM5 sous MatLab 6.0.

Le traitement spatial SPM d'un examen fonctionnel comprenait les étapes suivantes :

- La première étape consistait à corriger le décalage d'acquisition entre les coupes d'un volume en les « ramenant », par interpolation temporelle, à un instant d'acquisition commun (c'est-à-dire à l'instant d'acquisition d'une des coupes du volume, qualifiée de coupe de référence).
- La série de volumes fonctionnels a été par la suite réalignée sur le premier volume acquis, afin de corriger les artéfacts dus aux mouvements de la tête du sujet.
- Après ce recalage, le volume anatomique a été normalisé à l'aide d'une opération non-linéaire afin qu'il puisse se confondre avec un volume de référence (« template ») issu du MNI (Montreal Neurologic Institute).
- Les paramètres de normalisation ont été, ensuite, appliqués aux volumes fonctionnels.
- Le traitement spatial s'achevait par un lissage spatial des volumes fonctionnels

normalisés. Il consistait à appliquer un filtre Gaussien sur les images. Ce filtrage permettait d'augmenter le rapport signal sur bruit et de s'affranchir, dans une certaine mesure, de la variabilité inter-individuelle lors des analyses de groupe.

- Les coordonnées MNI des foyers d'activations étaient finalement transformées dans l'espace stéréotaxique de Talairach afin de permettre l'identification des régions cérébrales activées en termes d'aires de Brodmann (BA).

VII.8.2 Traitement statistique des données IRMf

Le traitement statistique SPM a été réalisé sur la base du modèle linéaire général (GLM, General Linear Model).

Tout d'abord, une analyse de groupe à effet aléatoire basée sur un test *t* de Student (« one sample *t* test »), a été réalisée chez les 9 sujets sains pour le contraste « conflit émotionnel » (Incongruent *versus* Congruent) pour les sessions SE visage et SE scène, afin de vérifier que les aires activées étaient concordantes avec le réseau neuronal du conflit émotionnel décrit dans la littérature.

Puis, des « two sample *t* tests » ont été réalisés pour le contraste « conflit émotionnel » (Incongruent *versus* Congruent) entre chaque population, afin de comparer le réseau du conflit émotionnel entre les sujets sains et les patients en OFF ou en ON, et entre les patients en OFF ou en ON.

Enfin, la modulation des activations cérébrales du conflit émotionnel selon la phase du conflit (monitoring ou résolution) et selon la dopamine, ont été évaluées. Pour cela, pour chaque session (SE visage et SE scène), des régions d'intérêt (ROI, region of interest) ont été choisies selon Etkin et al (2006) (Fig 17) :

- Pour le monitoring du conflit émotionnel⁶:
 - o Cortex préfrontal dorsomédian gauche (coordonnées: $x = -2$, $y = 38$, $z = 38$)
 - o Cortex préfrontal dorsolatéral: droit ROI 1 ($x = 42$, $y = 14$, $z = 32$) et ROI 2 ($x = 44$, $y = 18$, $z = 52$), et gauche ROI 3 ($x = -44$, $y = 18$, $z = 24$)
 - o Amygdale droite: $x = 18$, $y = 2$, $z = -16$

⁶ Le monitoring du conflit est objectivé par le contraste Bas vs Haut conflit. Les essais de haute résolution de conflit (« Haut conflit ») sont définis par les doublons composés d'un essai incongruent précédé d'un essai incongruent. Les essais de basse résolution de conflit (« Bas conflit ») sont reflétés par les doublons constitués d'un essai incongruent précédé d'un essai congruent.

La résolution du conflit est mise en évidence par le contraste Haut vs Bas conflit.

- Pour la résolution du conflit émotionnel⁶ :
 - o Cortex cingulaire antérieur rostral gauche: ROI 1 (x = -10, y = 48, z = 0) et ROI 2 (x = -10, y = 36, z = 2)

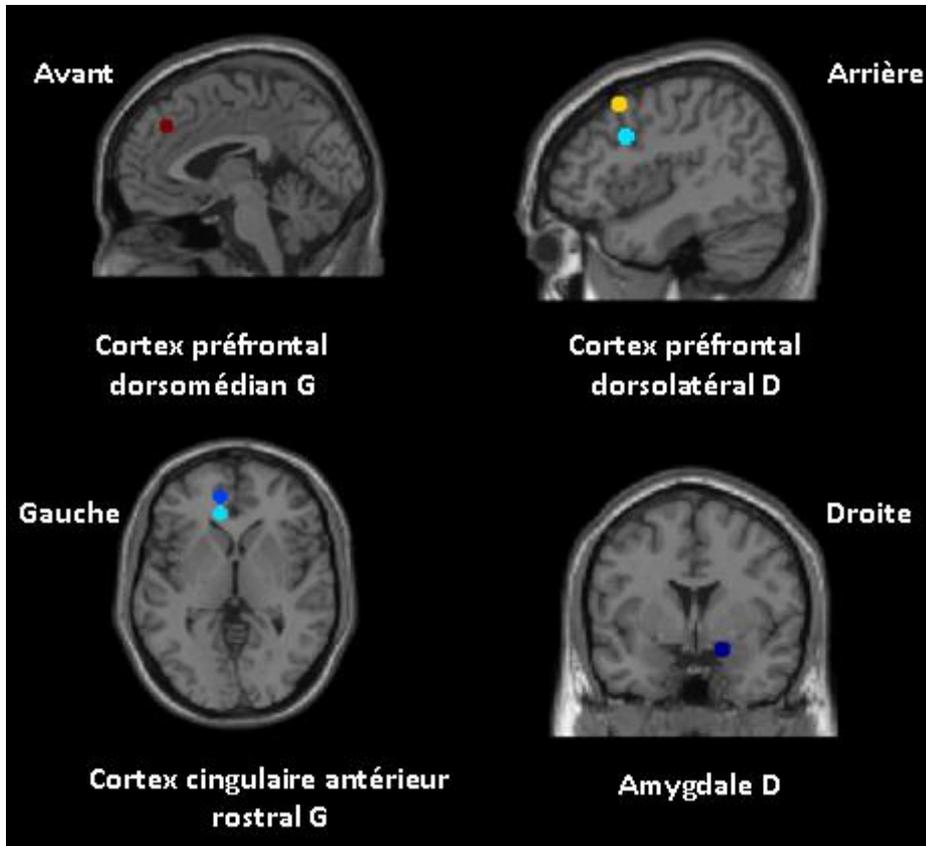


Figure 17: Régions d'intérêt utilisées pour la mise en évidence d'une modulation des aires du conflit émotionnel selon la phase du conflit (monitoring ou résolution) et selon la condition dopaminergique (ON ou OFF).

Des sphères de 5 mm de rayon, ayant pour centre les coordonnées ci-dessus, ont été créées et le pourcentage de changement de signal a été extrait pour chaque condition de conflit (Haute résolution et basse résolution) et pour chaque condition dopaminergique (patients « OFF », « ON », CONTROLES). Le pourcentage de changement de signal a été comparé au moyen d'une ANOVA 2*3 (avec Haut et Bas conflit comme première variable (intra-sujet) et condition dopaminergique (OFF, ON, CONTROLES) comme deuxième variable (inter-sujet)).

La méthode d'extraction des paramètres estimés permet le calcul du pourcentage de changement de signal (ou force d'activation) d'une région d'intérêt à partir de la valeur des paramètres estimés « bêtas » fourni par SPM. L'interprétation des résultats par les valeurs

directes des bêtas autorise une analyse sur n'importe quels voxels sans passer par un test t qui obligerait à définir un seuil. En effet, dans le Modèle Linéaire Généralisé (GML) que SPM effectue durant l'analyse statistique ($Y = X \beta + \epsilon$), un paramètre β est estimé. Il reflète le niveau de comparaison entre le signal recueilli Y et le modèle défini X , pour un voxel. Pour une condition, c'est-à-dire pour un régresseur de la matrice de dessin X , ce paramètre reflète le niveau d'implication de ce voxel par rapport à la condition choisie. Dans le modèle, une colonne est ajoutée automatiquement et correspond à la moyenne temporelle du signal en termes de valeur de β . Il s'agit d'un régresseur « constant », β moyen, représenté par une colonne de 1. Ainsi, pour un voxel donné, les activations de SPM sont interprétées via la représentation de la valeur du paramètre β pour une condition donnée par rapport au β moyen. On parle de « pourcentage signal change » et son calcul est caractérisé par la formule : [% signal change = β (condition) \times 100 / β (régresseur constant)]. Ce calcul correspond au pourcentage local du signal (local signal change). Le paramètre estimé bêta représente uniquement ce qui est appelé le pourcentage global de changement car SPM normalise automatiquement les données de chaque voxel par le facteur 100/g, g correspondant à la moyenne de l'ensemble des voxels de tous les volumes de la session (cette opération est appelée le « grand mean scaling »). Ainsi, pour avoir le « pourcentage signal change » réel, le bêta de chaque voxel est normalisé par rapport au bêta moyen de la session. Une représentation de l'activation du voxel est alors obtenue pour la condition donnée en termes de pourcentage d'activation par rapport à la moyenne du signal dans la session. La modalité est identique pour chaque session et des comparaisons inter-sessions et inter-sujets sont possibles pour une ou plusieurs régions données.

VIII. RESULTATS

VIII.1 Résultats obtenus au score moteur

La prise de Levo-dopa (forme dispersible), le matin à jeun, avant la passation de l'IRM, entraînait une amélioration significative ($p = 0,005$) du score moteur UPDRS III de plus de 50%, (Tableau 2).

	PATIENTS		<i>p</i>
	OFF	ON	
Score UPDRS III / 108	30,8 (9,6)	10,1 (6,3)	0,005

Tableau 2 : Variation du score moteur de l'UPDRS (United Parkinson's disease Rating Scale) selon la prise de L-dopa, exprimée en moyenne et écart-type (entre parenthèses). *p* calculé avec le test de Wilcoxon.

VIII.2 Résultats obtenus au bilan neuropsychologique

VIII.1.1 Etude de la reconnaissance des visages émotionnels par le test d'Ekman

Dans le groupe de patients parkinsoniens, les résultats obtenus au test de reconnaissance d'expressions faciales d'Ekman ne différaient pas selon les conditions médicamenteuses.

Le groupe de patients ne différait pas non plus du groupe de sujets sains.

Cependant, les patients en ON et en OFF ainsi que les sujets sains reconnaissaient significativement moins bien les visages exprimant la tristesse et la peur, comparées aux données normatives standards du test d'Ekman, obtenues sur un large échantillon de sujets sains (Fig.18).

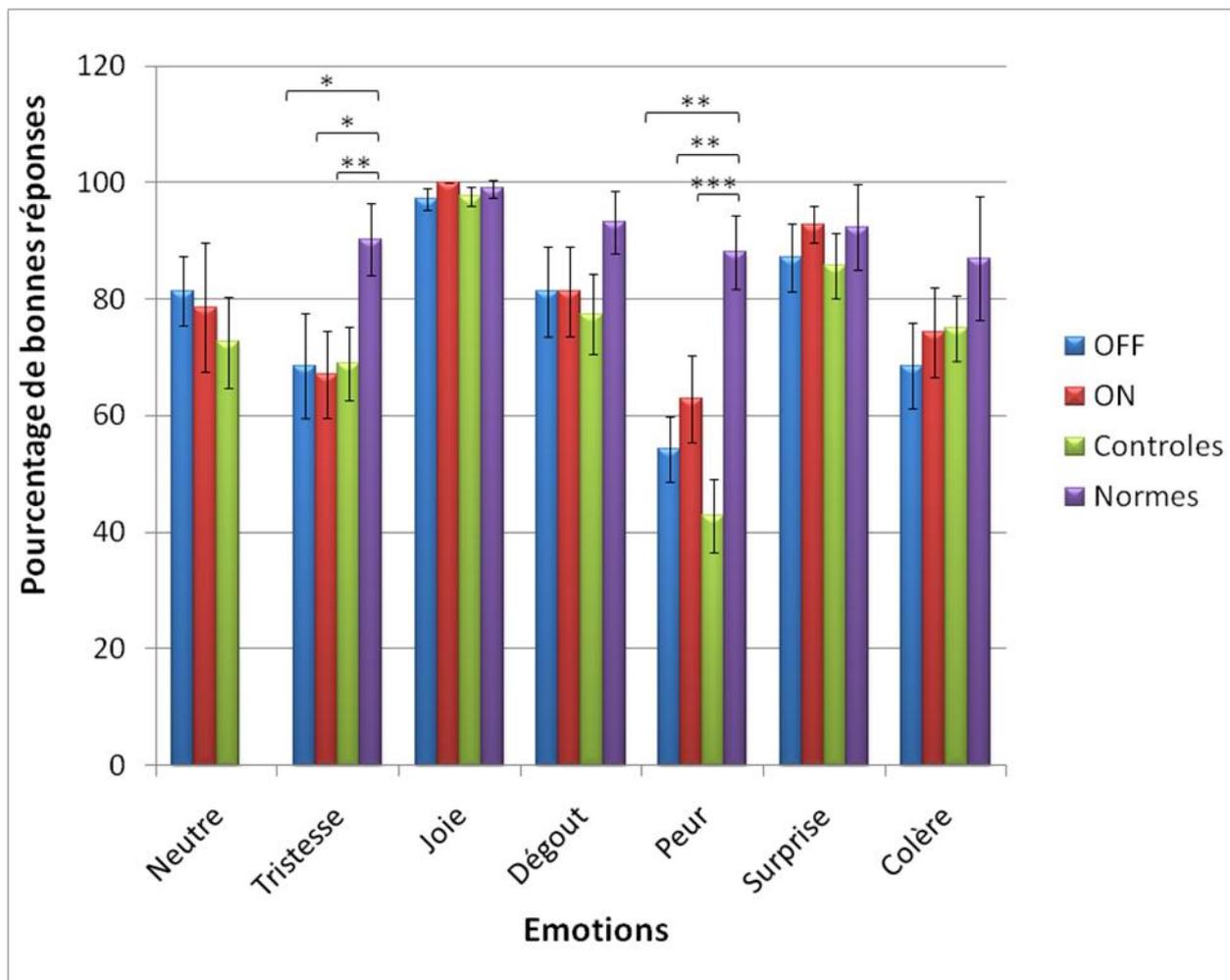


Figure 18 : Etude de la reconnaissance d'expressions faciales par le test d'Ekman

Les patients en ON et en OFF et le groupe de sujets sains reconnaissent significativement moins bien les visages exprimant la tristesse et la peur, comparés à un large groupe de sujets sains testés pour l'obtention de données normatives du test d'Ekman. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

VIII.1.2 Etude de la reconnaissance des émotions par l'IAPS

Aucune différence significative n'a été observée dans la cotation des images émotionnelles en termes de valence entre les patients en ON et en OFF, ou entre les patients et les contrôles (HC) (Tableau 3).

Groupes Images	PATIENTS		CONTROLES	P		
	OFF	ON		OFF vs ON	OFF vs HC	ON vs HC
Très désagréable	1,2 (0,16)	1,37 (0,23)	1,29 (0,19)	ns	ns	ns
Désagréable	1,81 (0,28)	1,76 (0,25)	1,9 (0,27)	ns	ns	ns
Neutre	2,95 (0,35)	2,93 (0,36)	2,86 (0,28)	ns	ns	ns
Agréable	3,64 (0,33)	3,76 (0,33)	3,78 (0,3)	ns	ns	ns
Très agréable	4,21 (0,33)	4,37 (0,28)	4,42 (0,21)	ns	ns	ns

Tableau 3: Moyenne et erreur-type (entre parenthèses) de la cotation des images de l'IAPS en termes de valence chez les patients en ON et en OFF, et les témoins (HC). *vs* pour versus. ns=non significatif au test de Mann-Whitney pour la comparaison intergroupe et au test de Wilcoxon pour la comparaison intragroupe.

En ce qui concerne la cotation des images émotionnelles en intensité selon la valence des images, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans le groupe de patients selon la condition médicamenteuse. Par contre, les patients en OFF et en ON cotent les images neutres et très agréables, comme plus intenses par rapport aux sujets sains (Fig. 19).

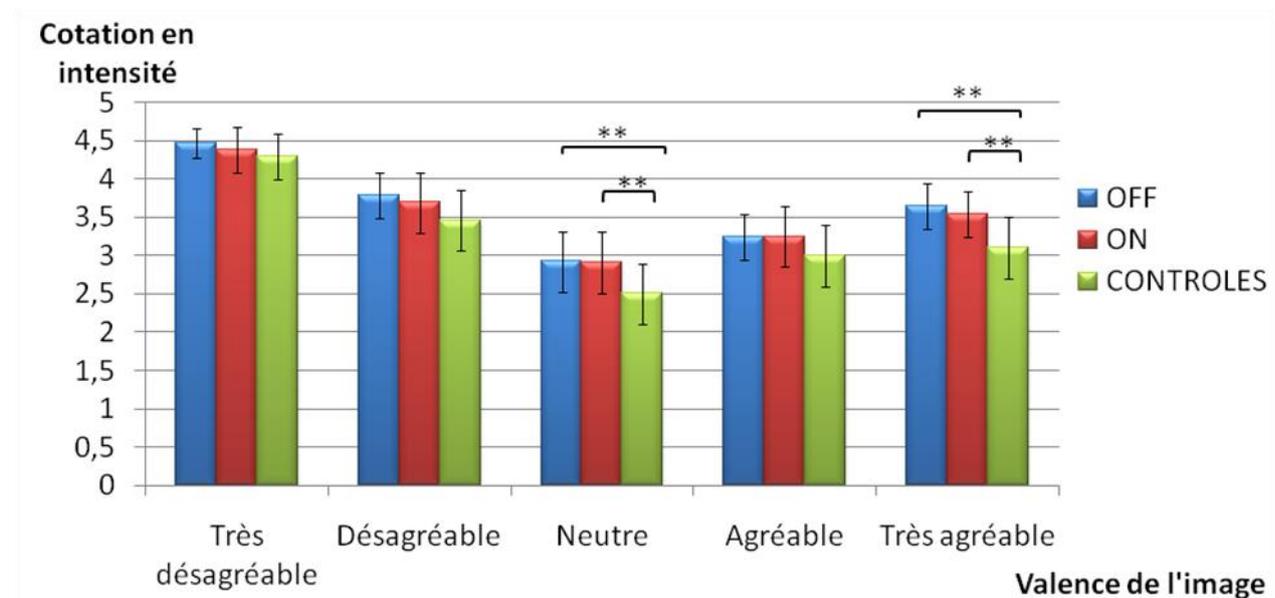


Figure 19 : Cotation des images de l'IAPS en intensité selon la valence de l'image.

Les patients en ON et en OFF cotent les images neutres et très agréables comme significativement plus intenses par rapport aux témoins. $**p < 0,01$.

VIII.1.3 Influence du traitement dopaminergique sur le score d'apathie

Le traitement dopaminergique influence significativement le score d'apathie. En OFF, les patients sont plus apathiques qu'en ON ($p=0,01$, test de Wilcoxon) et que les contrôles ($p=0,02$, test de Mann-Whitney). Par contre, après la prise de leur traitement dopaminergique, le score d'apathie des patients ne diffère plus significativement des sujets sains (Fig.20).

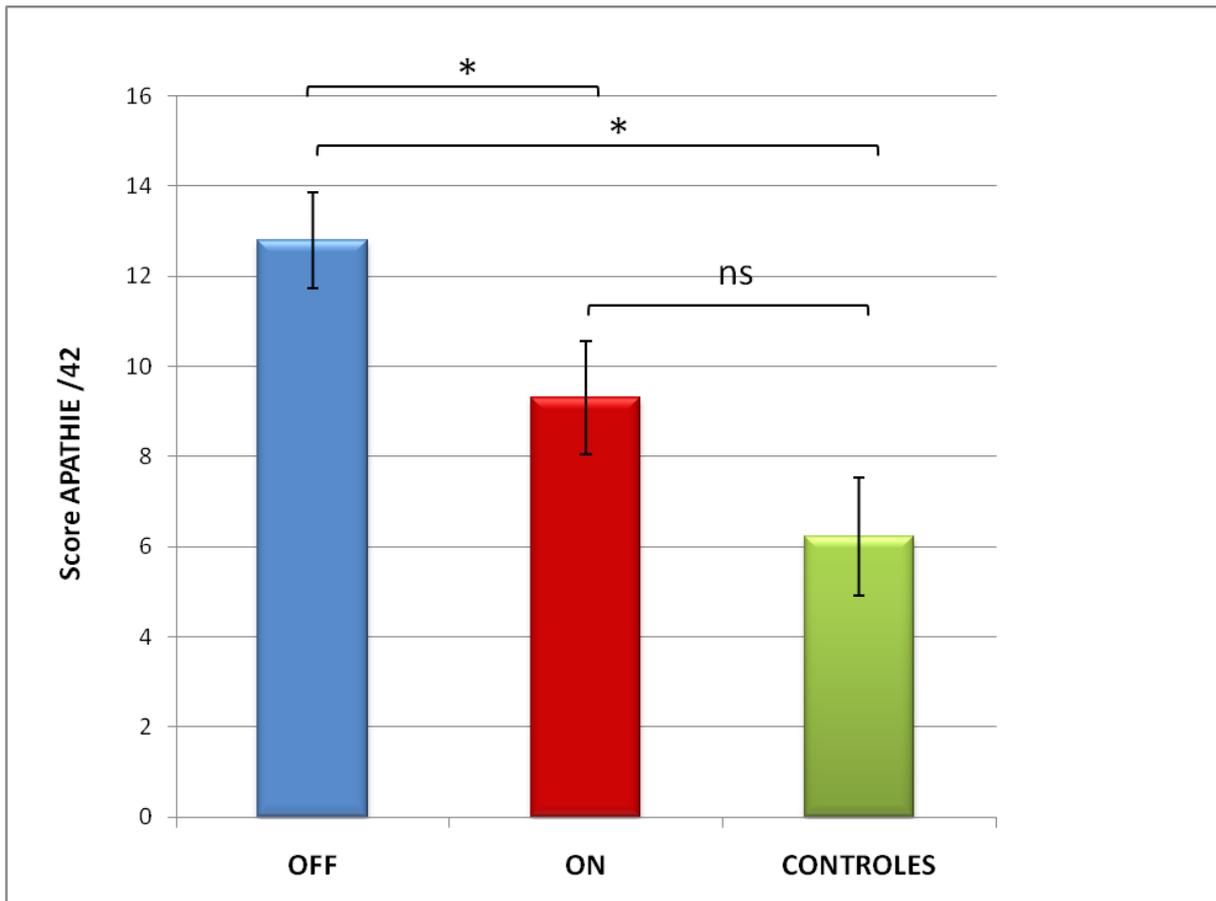


Figure 20 : Etude de l'apathie chez les patients testés en ON et en OFF et chez les sujets sains. * $p<0.05$, test de Wilcoxon pour la comparaison intragroupe, test de Mann-Whitney pour la comparaison intergroupe. ns = non significatif.

VIII.1.4 Etude de l'effet aigu du traitement dopaminergique

Le traitement dopaminergique modifie significativement le niveau de fatigue et de détresse affective, testé par l'échelle analogique visuelle d'humeur (VAS). En ON, les scores de fatigue et de détresse affective diminuent significativement ($p=0,0051$ pour les deux dimensions au test de Wilcoxon) par rapport à l'état OFF (Fig.21).

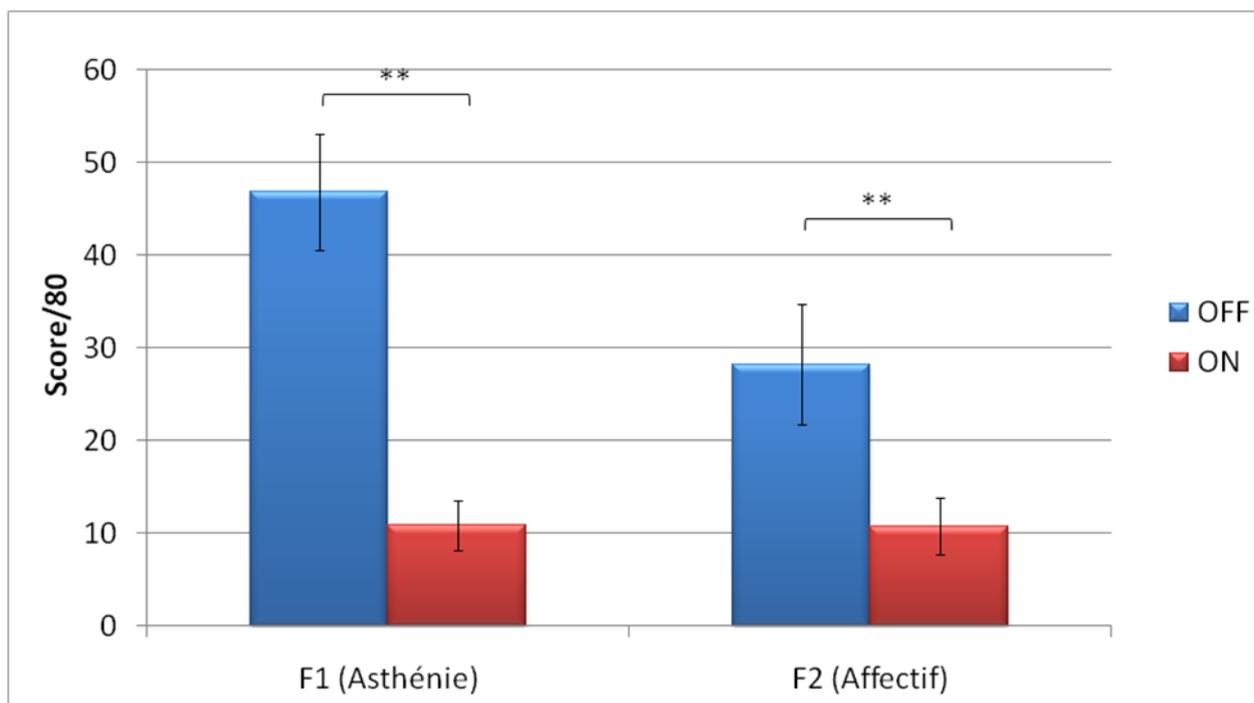


Figure 21 : Influence du traitement dopaminergique sur le niveau de fatigue et de détresse affective testé par l'échelle analogique visuelle d'humeur (VAS). $**p < 0.01$, test de Wilcoxon.

VIII.3 Résultats comportementaux obtenus au test de Stroop émotionnel modifié

Les résultats comportementaux proviennent des réponses données par les patients et les témoins aux tests de Stroop émotionnel modifié (SE visage et SE scène) dans la machine IRM lors de l'étude en IRM fonctionnelle.

Pour l'analyse de l'effet d'interférence émotionnelle, deux analyses de variance (ANOVAs) distinctes ont été réalisées, une pour l'expérience du SE visage et une pour le SE scène. Les résultats sont présentés en termes de temps de réponse moyen (Temps de réponse moyens ou Tr). Seuls les essais ayant reçu une réponse correcte ont été analysés.

Pour l'analyse des phases constituant le conflit (monitoring et résolution), après avoir vérifié l'hypothèse d'homogénéité de la variance, une ANOVA $2 \times 2 \times 2$ a été réalisée sur les Tr avec deux conditions comme facteurs intra-sujets: (i) essai « précédent » (congruent ou incongruent) and (ii) essai « courant » (congruent ou incongruent) ; et une condition comme facteur inter-sujet (groupe : OFF, ON, CONTROLES). Les Tr étaient mesurés sur le deuxième essai du doublon.

De plus, nous avons vérifié que le taux de réponses correctes (% Br) pour les conditions congruent / incongruent étaient au dessus du seuil du hasard pour tous les groupes (Contrôles, patients en ON et patients en OFF) grâce à des tests *t* contre le hasard. Les résultats pour les réponses correctes sont consignés dans le tableau 4a pour le SE visage et 4b pour le SE scène. Le seuil de décision (Rejet de l'hypothèse nulle H_0) a été fixé à 0,05.

Condition Pathologique	CONTROLES		ON		OFF	
	I	C	I	C	I	C
Congruence						
Nombre participants	9	9	9	9	9	9
Moyenne temps de réponses Tr (msec)	797.18	719.56	1088.47	1003.35	1091.75	1009.01
Ecart-type Tr (msec)	57.38	72.52	63.91	73.31	64.41	68.57
Moyenne réponses correctes (% Br)	64.06	69.7	58.50	64.93	66.31	77.77
Ecart-type Br	19.13	18.15	17.83	17.41	17.69	15.20
<i>t</i>-test (contre hasard)	4.89	6.07	4.29	5.49	5.64	8.83
<i>p</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Tableau 4a : Résultats comportementaux obtenus au test SE visage. Tr = temps de réponse (msec); Br = taux de bonnes réponses (%)

Condition Pathologique	CONTROLES		ON		OFF	
	I	C	I	C	I	C
Congruence						
Nombre participants	9	9	9	9	9	9
Moyenne temps de réponses Tr (msec)	1154.5	1131.57	1127.24	1111.62	1167.92	1116.58
Ecart-type Tr (msec)	53.09	48.74	47.55	50.75	31.07	40.16
Moyenne réponses correctes (% Br)	45	57.11	43.92	56.25	49.23	59.54
Ecart-type Br	18.48	20.86	15.09	20.16	14.80	12.38
<i>t</i> -test (contre hasard)	1.94	3.46	2.17	3.45	3.26	6.42
<i>p</i>	0.08*	<0.05	0.06*	<0.05	<0.05	<0.05

Tableau 4b : Résultats comportementaux obtenus au test SE scène. * les probabilités représentent un effet marginal compris entre 0.06 et 0.08.

VIII.3.1 SE visage

A. Conflit émotionnel

Pour l'ensemble des participants, un effet principal de l'interférence émotionnelle a été obtenu [$F_{(1, 24)} = 14.6$, $MSe = 1866.97$, $p < 0.005$], c'est-à-dire que les patients en OFF et en ON, et les témoins, répondent significativement plus rapidement aux essais congruents (910.65 msec) qu'aux essais incongruents (992.47 msec), vérifiant ainsi que le test du SE modifié visage provoque bien une interférence émotionnelle.

Un effet de la condition pathologique [$F_{1(1, 24)} = 67.91$, $MSe = 14840.96$, $p < 0.001$] a également été obtenu, c'est-à-dire que les patients en ON et en OFF répondent plus lentement que les sujets sains, aux essais congruents et incongruents.

Il n'existe pas de différence significative entre la moyenne des Tr selon la condition médicamenteuse pour les essais congruents et incongruents. Aucune interaction entre l'effet d'interférence émotionnelle et la condition pathologique (on, off ou sujets sains) [$F_{1(1, 24)} = 0.43$, $MSe = 1866.97$, $p = 0.65$] n'a été mise en évidence. Les comparaisons planifiées ont révélé un effet d'interférence émotionnelle équivalent pour chaque groupe, c'est-à-dire que la différence de temps mis pour répondre aux essais incongruents par rapport à celui mis pour

répondre aux essais congruents, est équivalent au sein des trois groupes (Fig.22).

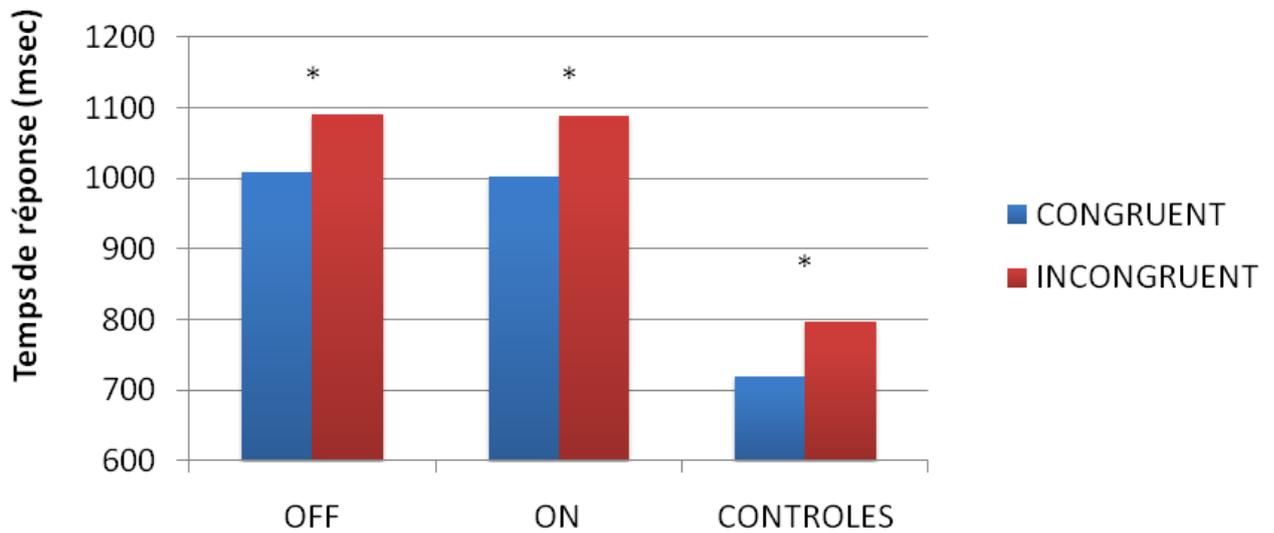


Figure 22: Effet d'interférence émotionnelle selon les groupes de participants: la différence Incongruent – Congruent est identique dans les groupes.

B. Monitoring et résolution du conflit émotionnel

Quelque soit le groupe de participant, nous ne sommes pas parvenus à obtenir une interaction significative entre les essais « courants » et « précédents ». Nous n'avons donc pas réussi à reproduire les résultats d'Etkin et al. (2006), ceci probablement du fait d'un manque de puissance statistique vu le faible nombre de participants. Cependant, un pattern similaire à celui d'Etkin a été objectivé (Fig. 23). Quelque soit le groupe de participants, le temps de réponse à un essai incongruent est plus rapide quand il est précédé d'un essai incongruent (essai de haute résolution du conflit étudiant la résolution de conflit) que lorsqu'il est précédé d'un essai congruent (essai de basse résolution de conflit étudiant le monitoring du conflit).

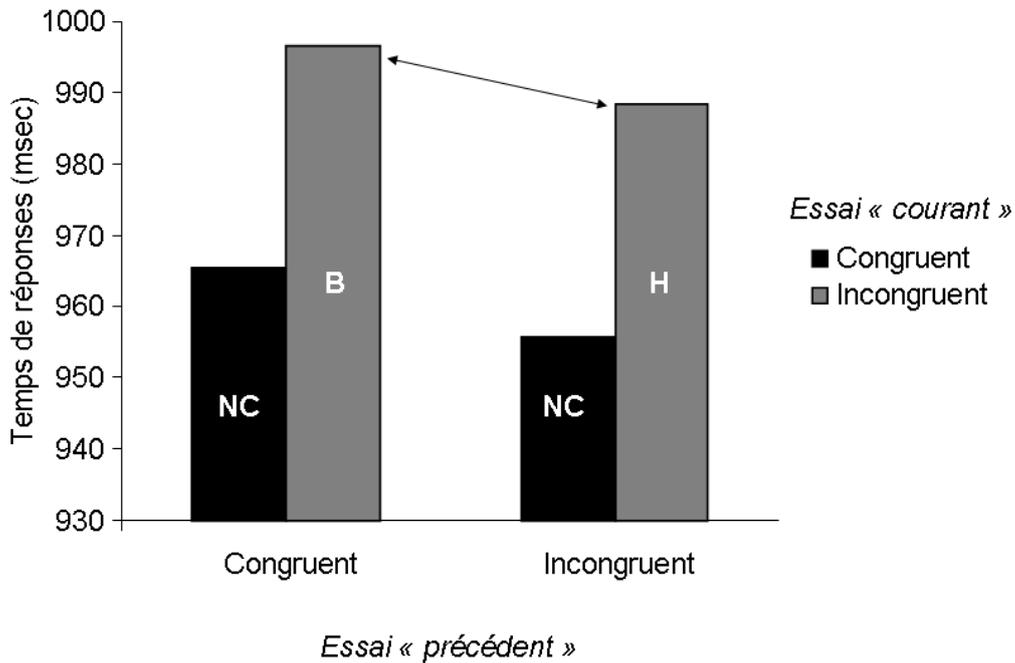


Figure 23 : Pattern d'interaction entre les essais courants et les essais précédents dans les trois groupes de participants.

VIII.3.2 SE scène

Pour l'ensemble des sujets, aucun effet principal de l'interférence émotionnelle n'a été obtenu [$F_{(1, 24)} = 0.83$, $MSe = 660.96$, $p = 0.37$]. Ce résultat signifie que la tâche de SE scène ne provoque pas de conflit émotionnel. L'analyse du monitoring et de la résolution du conflit n'a donc pas pu être réalisée.

Nous allons vérifier ce résultat grâce aux activations IRMf obtenues pour les contrastes [Incongruent *versus* Congruent].

VIII.4 Activations cérébrales en IRM fonctionnelle

VIII.4.1 Traitement du conflit émotionnel chez les participants sains

Les activations spécifiques au traitement du conflit émotionnel chez les sujets sains ont été obtenues à partir du contraste Incongruent (Inc) *versus* Congruent (Con).

A. SE visage

En concordance avec les données de la littérature, le contraste [Inc – Con] a objectivé une activation des aires spécifiquement impliquées dans le conflit émotionnel, à savoir le cortex cingulaire antérieur ventral gauche (Fig. 24) et le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral (Fig.25). D'autres aires moins spécifiques s'activaient aussi, comprenant le cortex préfrontal antérieur (rôle dans les fonctions exécutives), les gyri frontaux médiaux et supérieurs (rôle dans la planification des tâches motrices complexes), le gyrus postcentral (rôle dans l'intégration des informations somatosensorielles et dans l'attention), le gyrus temporal supérieur (rôle dans la compréhension du langage et le traitement auditif), le gyrus fusiforme (rôle dans la reconnaissance des visages) et le gyrus occipital moyen (cortex visuel associatif remplissant des fonctions visuelles telles que l'attention visuelle et l'intégration sensorielle multimodale) (Tableau 5). L'activation de l'amygdale n'était pas objectivée.

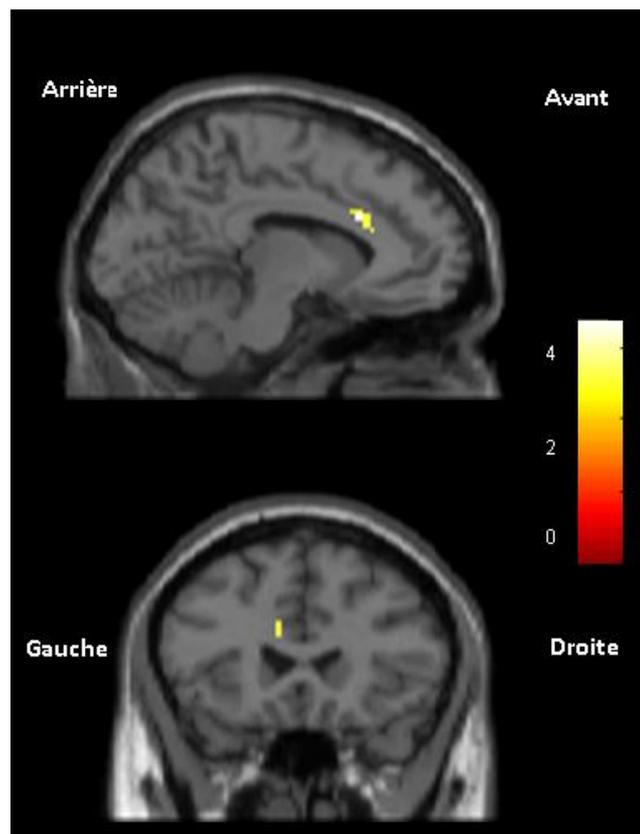


Figure 24: Activations IRMf du CCA ventrorostral correspondant au conflit émotionnel chez les 9 participants sains. $k > 5$, $p < 0,005$ non corrigé.

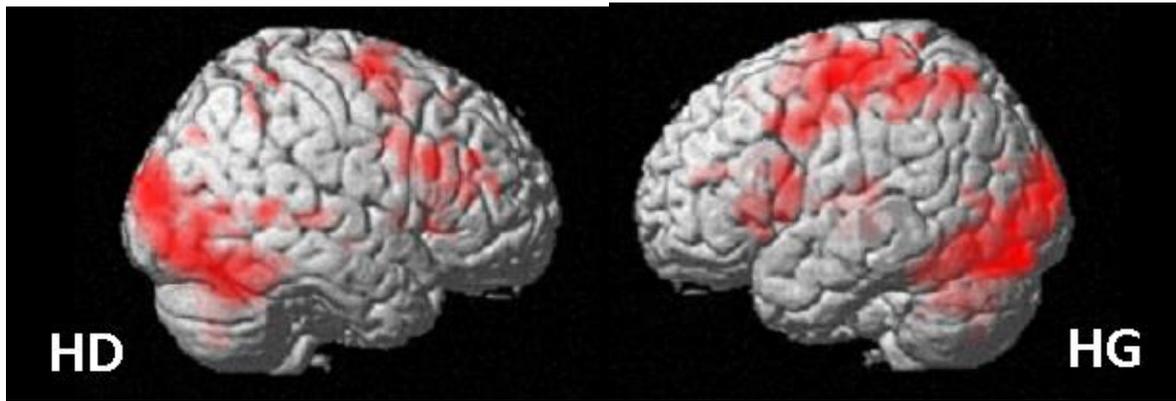


Figure 25 : Activations IRMf correspondant au conflit émotionnel chez les 9 participants sains. $k > 5$, $p < 0,005$ non corrigé. HD correspond à l'hémisphère droit et HG à l'hémisphère gauche. Les activations sont principalement observées dans le cortex préfrontal dorsolatéral (G>D), le CCA rostral, les aires prémotrices et motrices supplémentaires, et le cortex visuel associatif.

Régions	Hémisphère	BA	k	Coordonnées Talairach			t
				X	Y	Z	
Cortex préfrontal dorsolatéral							
Gyrus frontal inférieur	D	9	168	56	21	22	5,84
Gyrus frontal moyen	D	46	168	42	16	23	5,16
Gyrus frontal moyen	D	46	15	42	36	25	4,50
Gyrus frontal inférieur	G	9	18	-33	8	35	4,04
Cortex préfrontal antérieur							
Gyrus frontal moyen	D	10	168	42	47	12	4,92
Gyrus frontal moyen	G	10	12	-30	36	16	5,42
Gyrus frontal moyen	G	10	12	-33	47	12	4,36
Cortex cingulaire antérieur							
Cortex cingulaire antérieur	G	24	8	-9	22	22	5,11
Cortex cingulaire antérieur	G	24	8	-9	27	16	3,98
Cortex frontal							
Gyrus frontal médial	D	6	1097	9	6	56	12,35
Gyrus frontal médial	G	6	1097	-12	-9	59	13,55
Gyrus frontal supérieur	D	8	6	9	31	48	4,56
Gyrus frontal inférieur	G	44	201	-47	12	17	5,07
Cortex pariétal							
Gyrus post-central	G	5	8	-27	-40	70	5,27
Cortex temporal							
Gyrus temporal supérieur	D	22	15	56	-26	4	7,93
Gyrus temporal supérieur	D	22	37	53	-40	11	4,81
Gyrus fusiforme	D	37	2784	42	-56	-11	12,40
Cortex occipital							
Gyrus occipital moyen	G	19	2784	-27	-87	10	10,45
Gyrus occipital moyen	G	19	5	-30	-74	24	3,95

Tableau 5 : Activations IRMf obtenues pour le contraste [Inc - Con] chez les sujets sains lors de la passation du SE visage. Le seuil de significativité, choisi individuellement pour chaque voxel, a été fixé à $p < 0,005$. x, y, z indiquent les coordonnées de Talairach, respectivement selon les dimensions gauche-droite, rostro-caudale et ventro-dorsale. k est le nombre de voxels activés dans le cluster, t est le t-student, G est l'hémisphère gauche, D est l'hémisphère droit et BA est l'aire de Brodman de la région activée.

B. SE scène

Lors de la passation du SE scène, les aires correspondant au conflit émotionnel n'apparaissent pas lors du contraste [Inc - Con]. Ce contraste met en évidence des activations au niveau du pôle temporal gauche (rôle dans les réponses émotionnelles), du gyrus temporal supérieur droit et de l'insula gauche (rôle dans la reconnaissance d'images émotionnelles et dans les réponses somatiques et viscérales) (Tableau 6).

Régions	Hémisphère	BA	k	Coordonnées Talairach			t
				X	Y	Z	
Cortex temporal							
Pôle temporal	G	38	11	-45	2	-14	6,72
Gyrus temporal supérieur	D	22	6	48	-3	3	5,41
Insula	G	1	24	-45	-20	1	6,2

Tableau 6 : Activations IRMf obtenues pour le contraste [Inc - Con] chez les sujets sains lors de la passation du SE scène. Le seuil de significativité, choisi individuellement pour chaque voxel, a été fixé à $p < 0,005$. x, y, z indiquent les coordonnées de Talairach, respectivement selon les dimensions gauche-droite, rostro-caudale et ventro-dorsale. k est le nombre de voxels activés dans le cluster, t est le t-student, G est l'hémisphère gauche, D est l'hémisphère droit et BA est l'aire de Brodman de la région activée.

VIII.4.2 Comparaison du réseau du conflit émotionnel entre les patients et les sujets sains

A. SE visage

a) Comparaison du réseau neuronal du conflit émotionnel entre les sujets sains et les patients

Quelque soit la condition médicamenteuse des patients, les sujets sains activent plus le cortex préfrontal, les aires prémotrices (cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire) (rôle dans la planification du mouvement et dans les mouvements coordonnés), le gyrus fusiforme et le gyrus lingual (cortex visuel associatif) (Tableaux 7 & 8).

Les sujets sains activent plus leur cortex préfrontal, dorsolatéral par rapport aux patients en ON et antérieur par rapport aux patients en OFF (Fig 26 & 27).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de diminution de l'activation du cortex cingulaire antérieur et de l'amygdale chez les patients par rapport aux sujets sains, probablement du fait d'un manque de puissance.

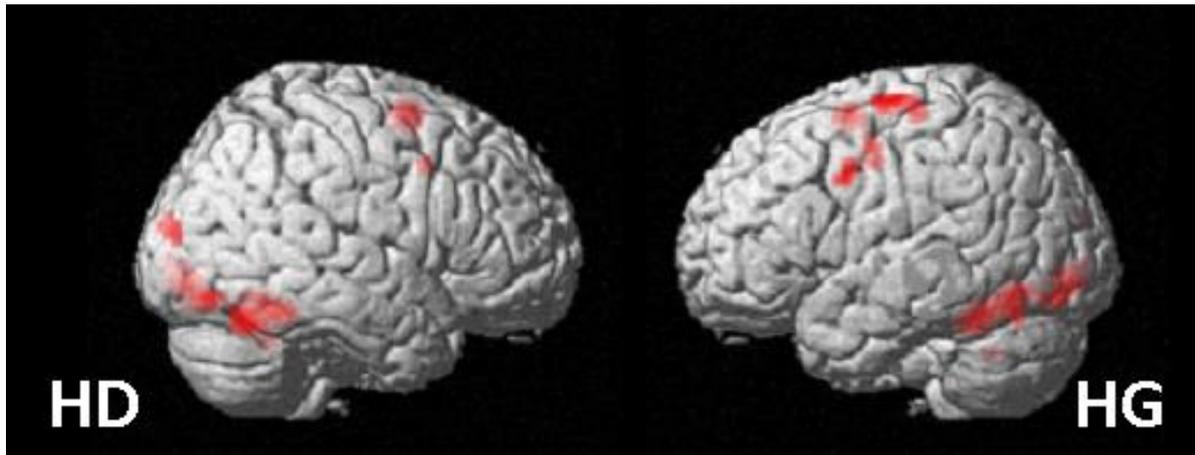


Figure 26: Aires cérébrales significativement plus activées chez les sujets sains que les patients en ON, pour le contraste conflit émotionnel [Inc - Con] lors de la tâche SE visage. N=9, $k > 5$, $p < 0,001$ non corrigé. HD correspond à l'hémisphère droit et HG à l'hémisphère gauche.

Régions	Hémisphère	BA	k	Coordonnées Talairach			t
				X	Y	Z	
Cortex préfrontal dorsolatéral							
Gyrus frontal moyen	D	9	5	45	10	35	3,90
Cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire							
Gyrus frontal supérieur	D	6	69	6	6	56	5,27
Gyrus frontal médian	G	6	69	-9	3	56	5,27
Cortex temporal							
Gyrus fusiforme	D	37	78	42	-62	-8	3,99
Gyrus fusiforme	G	37	57	-42	-64	-13	5,19
Cortex occipital							
Gyrus lingual	D	18	101	18	-79	-7	5,02
Gyrus lingual	G	18	12	-18	-82	-7	4,21
Gyrus lingual	D	19	10	30	-86	19	5,13
Gyrus occipital moyen	G	19	12	-30	-76	-7	4,33

Tableau 7 : Comparaison des activations IRMf obtenues pour le contraste [Inc - Con] entre les sujets sains et les patients en ON, lors de la passation du SE visage. Le tableau montre quelles sont les aires plus activées chez les sujets sains par rapport aux patients en ON.

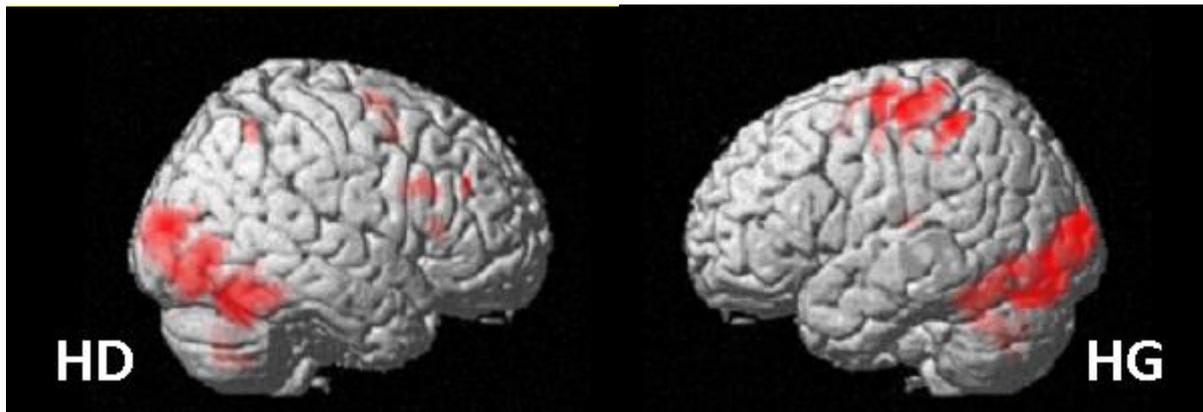


Figure 27: Aires cérébrales significativement plus activées chez les sujets sains que les patients en OFF, pour le contraste conflit émotionnel [Inc - Con] lors de la tâche SE visage. N=9, $k>5$, $p<0,001$ non corrigé. HD correspond à l'hémisphère droit et HG à l'hémisphère gauche.

Régions	Hémisphère	BA	K	Coordonnées Talairach			t
				X	Y	Z	
Cortex préfrontal antérieur							
Gyrus frontal moyen	D	10	7	42	39	25	4,90
Aires prémotrices							
Gyrus frontal médian	D	6	45	6	3	59	5,08
Gyrus frontal moyen	G	6	55	-39	-7	42	3,91
Cortex temporal							
Gyrus fusiforme	D	37	1246	42	-56	-11	10,25
Cortex occipital							
Gyrus occipital moyen	G	18	1246	-24	-90	10	7,58
Cortex pariétal							
Lobule pariétal inférieur	G	40	43	-50	-33	40	4,06
Insula	D		27	39	13	23	5,24

Tableau 8 : Comparaison des activations IRMf obtenues pour le contraste [Inc - Con] entre les sujets sains et les patients en OFF, lors de la passation du SE visage. Le tableau montre quelles sont les aires plus activées chez les sujets sains par rapport aux patients en OFF.

Très peu d'aires étaient plus activées chez les patients en ON ou en OFF par rapport aux témoins. En OFF, les patients activaient plus leurs aires prémotrices que les contrôles, alors qu'en ON, l'insula était plus activée.

b) Effet de la dopamine sur le réseau du conflit émotionnel

En accord avec nos hypothèses, les patients en ON activent plus leur cortex cingulaire antérieur dans sa partie ventrorostrale par rapport aux patients en OFF pour le contraste [Inc - Con] (Fig.28).

De plus, les patients en ON activent plus leur insula, leur gyrus temporal supérieur et leur putamen par rapport aux patients en OFF (Tableau 9).

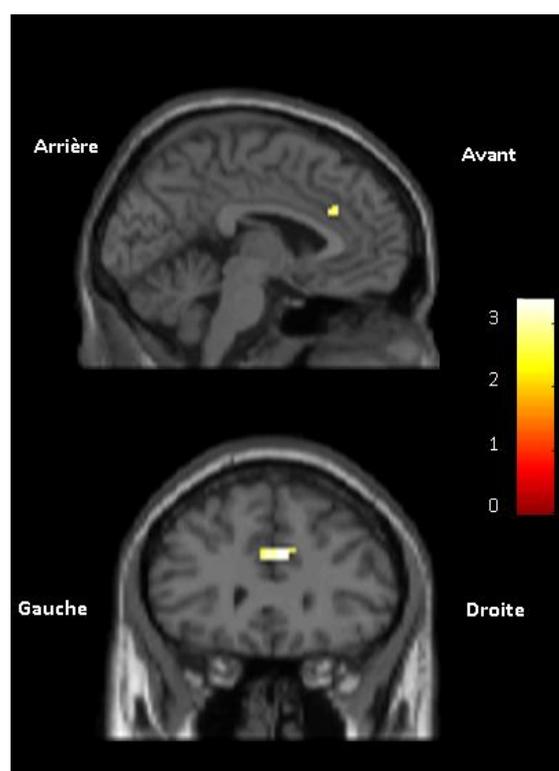


Figure 28: Aires cérébrales significativement plus activées chez les patients en ON par rapport aux patients en OFF, pour le contraste conflit émotionnel [Inc - Con] lors de la tâche SE visage. N=9, $k>5$, $p<0,001$ non corrigé.

Régions	Hémisphère	BA	k	Coordonnées Talairach			t
				X	Y	Z	
Cortex cingulaire antérieur (CCA)							
CCA ventral	G	24	20	-8	15	29	6,31
CCA ventral	D	24	20	7	15	30	5,11
Insula	D		13	45	-22	19	4,76
Cortex temporal							
Gyrus temporal supérieur	G	22	7	-53	-8	3	4,43
Putamen	D		6	27	-2	12	4,38

Tableau 9 : Comparaison des activations IRMf obtenues pour le contraste [Inc - Con] entre les patients en ON et en OFF, lors de la passation du SE visage. Le tableau montre quelles sont les aires plus activées chez les patients en ON par rapport aux patients en OFF.

B. SE scène

a) Comparaison du réseau neuronal du conflit émotionnel entre les sujets sains et les patients

Pour le contraste [Inc - Con] lors de la passation du SE scène, les sujets sains n'activent pas plus d'aires cérébrales que les patients, qu'ils soient en ON ou en OFF.

b) Effet de la dopamine sur le réseau du conflit émotionnel

Les patients en ON n'activent pas plus d'aires que les patients en OFF pour le contraste [Inc - Con] lors de la passation du SE scène.

VIII.4.3 Modulation des aires cérébrales du conflit émotionnel selon la phase du conflit et selon la condition dopaminergique lors de la passation du SE visage

A. Modulation selon la phase du conflit

Parmi les 7 régions d'intérêt choisies, seuls l'amygdale droite et le CCA rostral gauche présentaient une modulation selon la phase du conflit. La force d'activation était augmentée au niveau de l'amygdale droite dans la phase de monitoring (Basse résolution *versus* Haute résolution), alors qu'elle était augmentée dans le CCA rostral lors de la phase de résolution

(Haute résolution *versus* Basse résolution) de conflit.

B. Modulation dopaminergique

La modulation de l'amygdale droite et du CCA rostral n'était objectivée que chez les patients en ON et chez les sujets sains (Fig 29 & 30). Chez les patients en OFF, un pattern différent était objectivé avec une diminution du pourcentage de changement de signal au niveau de l'amygdale et du CCA rostral, pour les deux phases de conflit. Il n'existait pas de différence de changement du pourcentage de signal entre les phases de haute et de basse résolution de conflit en OFF.

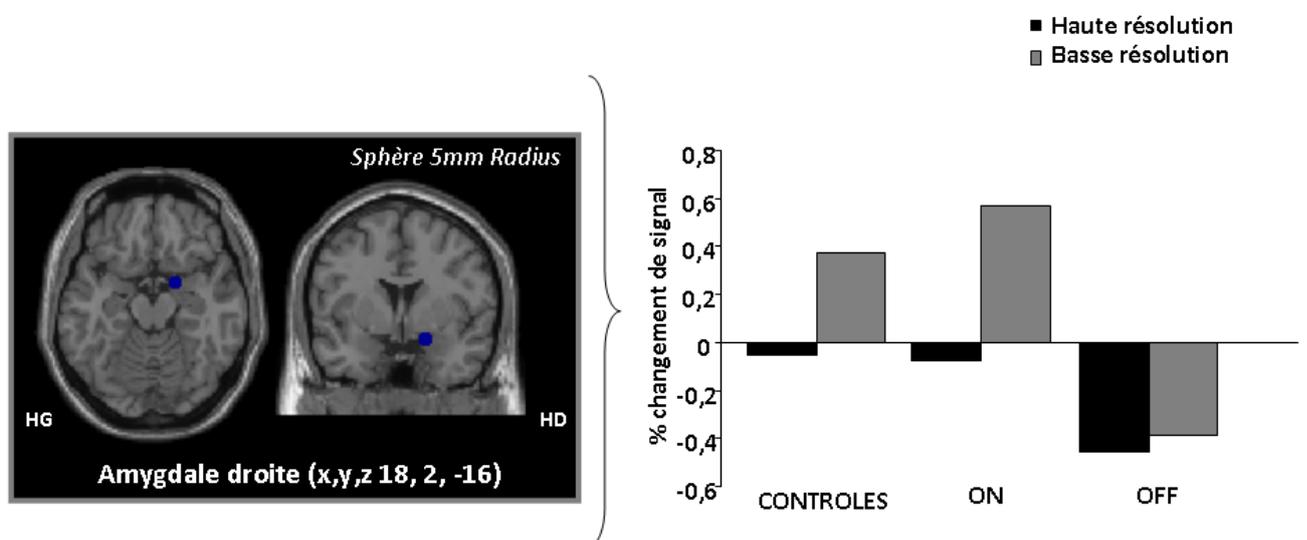


Figure 29: Modulation de l'amygdale droite selon le type de conflit et l'état dopaminergique. L'amygdale est modulée par le monitoring du conflit chez les patients en ON et chez les témoins mais pas chez les patients en OFF.

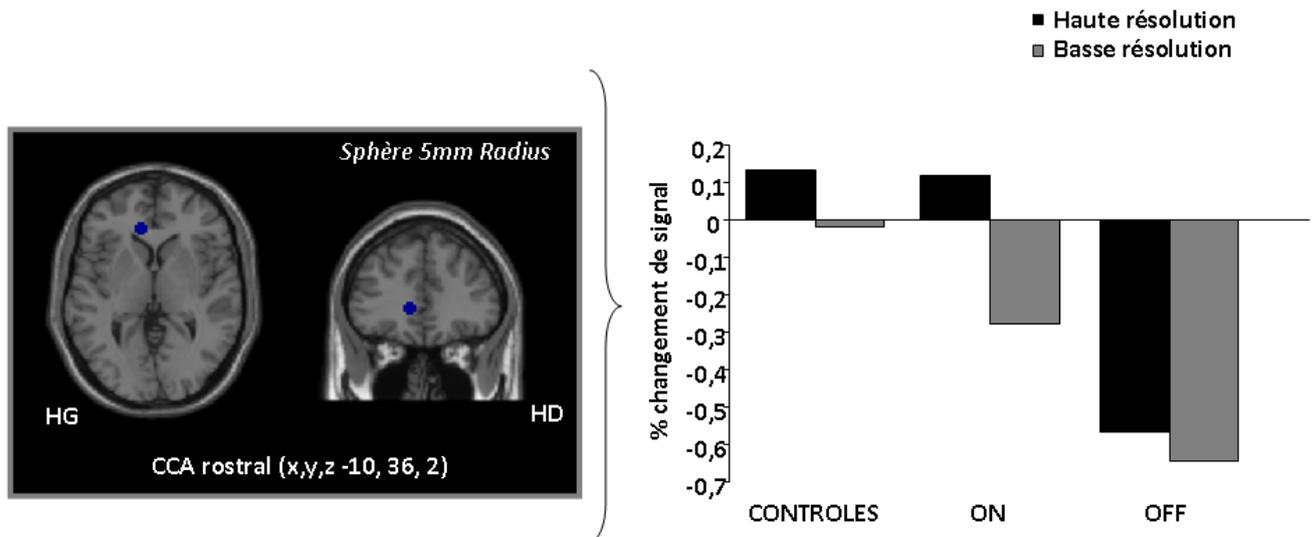


Figure 30: Modulation du CCA rostral par la résolution du conflit chez les patients en ON et chez les témoins mais pas chez les patients en OFF.

VIII.4.4 Modulation des aires cérébrales du conflit émotionnel selon la phase du conflit et selon la condition dopaminergique lors de la passation du SE scène

Aucune aire cérébrale parmi les 7 régions d'intérêt n'a montré de modulation selon la phase du conflit et selon la prise médicamenteuse lors de la passation du SE scène.

IX. DISCUSSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence une modulation dopaminergique des aires corticales intervenant dans les processus d'interférence émotionnelle, notamment au niveau du cortex cingulaire antérieur (CCA) ventrorostral et de l'amygdale, dont l'activation, associée à la résolution et au monitoring du conflit, respectivement, disparaît chez les patients en OFF et se rétablit après la prise de L-dopa. Secondairement, notre travail a montré que le test du SE modifié que nous avons mis au point, utilisant des scènes émotionnelles à la place de visages expressifs, n'est pas un test adapté à l'étude du conflit émotionnel.

Dans un premier temps, nous avons vérifié que les participants sains activaient le réseau cérébral du conflit émotionnel décrit dans la littérature. En concordance avec les données de la littérature, le cortex cingulaire antérieur ventrorostral, s'activait bien, ainsi que le cortex préfrontal (CPF) dorsolatéral. Le CCA rostral est la structure cérébrale la plus régulièrement activée dans les études d'imagerie fonctionnelle explorant le conflit émotionnel (Whalen et al,

1998 ; Etkin et al, 2006 ; Egner et al, 2008). Il fait partie du CCA ventral, parfois défini comme la division affective (ou limbique) du CCA (Whalen et al, 1998). Le cortex préfrontal dorsolatéral a parfois été mis en cause, notamment dans la phase de monitoring du conflit émotionnel (Etkin et al, 2006). Cependant, Egner et collaborateur (2008) n'ont pas confirmé cette dernière donnée. Leur étude, comparant les activations cérébrales en IRMf lors d'une tâche de Stroop modifié cognitif et d'une tâche de Stroop émotionnel modifié, a suggéré que le CPF dorsolatéral interviendrait plutôt dans le conflit cognitif non émotionnel. Ils ont objectivé une activation spécifique du monitoring du conflit émotionnel au niveau du CCA dorsal, que nous ne retrouvons pas dans notre étude. A la différence des études d'Isenberg (1999) et d'Etkin (2006), nous n'avons pas non plus mis en évidence d'activation amygdalienne significative chez les sujets sains, bien qu'elle était retrouvée mais à un seuil élevé ($p = 0,01$). Cette donnée pourrait être expliquée par le manque de puissance statistique de notre travail, causé par le faible nombre de patients. De plus, nos analyses ont été réalisées en « cerveau entier », alors que les études d'Isenberg et d'Etkin étaient menées en choisissant l'amygdale comme région d'intérêt. Leurs statistiques étaient donc effectuées uniquement sur l'amygdale, ce qui permet d'obtenir une puissance statistique plus importante.

Nous avons ensuite comparé ce réseau du conflit émotionnel à celui s'activant chez les patients. Quelque soit la condition médicamenteuse (ON ou OFF), les patients activaient généralement moins leur cortex préfrontal dorsolatéral par rapport aux témoins. Le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans les processus de conflit cognitif, et possiblement émotionnel, et plus généralement dans les fonctions exécutives. Bien que nos patients ne présentaient pas de démence, nos données suggèrent un dysfonctionnement des systèmes préfrontaux, dont l'atteinte se traduit par des troubles cognitifs chez les patients parkinsoniens non déments (Dujardin, 2007). Ce défaut d'activation pourrait être expliqué par la dégénérescence dopaminergique mésocorticale en direction du CPF dorsolatéral ou, par la perturbation de la boucle associative reliant le cortex préfrontal dorsolatéral au noyau caudé dorsal, du fait de la dénervation dopaminergique nigrostriée. Ces deux voies ont été mises en cause par plusieurs études d'imagerie fonctionnelle qui ont montré l'existence d'un lien entre l'importance de la déplétion dopaminergique à leur niveau et la performance des patients parkinsoniens à des tâches évaluant les fonctions exécutives (Remy et al, 2003). La prise aigue de L-dopa par nos patients ne permettait pas un rétablissement des activations au niveau du CPF dorsolatéral. Il est possible que le déficit en dopamine au niveau préfrontal présenté par nos patients soit incomplètement corrigé par la prise de L-dopa. Ceci est cohérent avec les données expérimentales réalisées chez le rat qui montrent que, l'administration de L-dopa

accroît le taux de dopamine striatale plus que celui dans le CPF (Carey et al, 1995) plaidant pour une dysfonction majeure de la voie directe mésocorticale chez nos patients.

Les patients en OFF activaient moins leur CCA rostral par rapport aux patients en ON, et ce déficit se rétablissait après la prise aigue de L-dopa. Cette intéressante donnée apporte, pour la première fois, une explication physiopathologique aux déficits de résistance à l'interférence émotionnelle présentés par les patients parkinsoniens lors des tests comportementaux (Serra-Mestres et al, 2002). Comme nous l'avons vu plus haut, le CCA rostral est la région centrale du conflit émotionnel. D'après nos données, son activation impliquerait un mécanisme dopaminergique puisque l'activation IRMf se rétablit après prise de L-dopa. Deux hypothèses neuropathologiques peuvent être formulées : le défaut d'activation pourrait être lié, soit à la dégénérescence des fibres mésocorticales projetant directement de l'aire tegmentale ventrale sur le CCA soit, plus indirectement, à un dysfonctionnement de la boucle limbique des ganglions de la base, reliant le CCA au striatum ventral, par dégénérescence des neurones dopaminergiques projetant de l'aire tegmentale ventrale au striatum ventral (dont le noyau accumbens). La première hypothèse est cohérente avec le fait que tous nos patients présentaient des fluctuations non motrices psychiques. Les résultats neuropsychologiques de nos patients aux échelles d'Ardouin, d'apathie et à l'échelle visuelle analogique de l'humeur (VAS), montrent un niveau d'anxiété, de pessimisme, d'apathie, de fatigue et de tristesse plus important durant la phase OFF, avec une nette amélioration après la prise de L-dopa. Or, les fluctuations thymiques seraient plus associées à une dénervation dopaminergique mésocorticolimbique qu'à une dénervation nigrostriée (Thobois et al, 2010). Enfin, nous avons exploré la modulation dopaminergique selon la phase du conflit émotionnel. Parmi nos régions d'intérêt prédéfinies, l'amygdale droite et le cortex cingulaire antérieur rostral gauche étaient modulés par la phase du conflit et la L-dopa. En concordance avec les données de la littérature, l'amygdale droite était modulée par la phase de monitoring du conflit (intégration des informations concernant le conflit émotionnel), alors que le CCA rostral était modulé par la résolution de conflit (amplification de la représentation de l'information pertinente et atténuation de l'information distractive) chez les sujets sains. Nous avons objectivé pour la première fois une modulation dopaminergique de ces processus. Les patients en ON présentaient un pattern équivalent aux sujets sains. Par contre, cette modulation n'était pas retrouvée chez les patients en OFF, où une différence minime, non significative, était obtenue entre les phases de basse et de haute résolution de conflit. De plus, une baisse de force d'activation était obtenue en OFF, au niveau de l'amygdale et du CCA rostral pour les deux phases du conflit, plaidant pour une corrélation négative entre la phase de conflit et

l'activation de ces aires. Le fait qu'il existe des projections mésocorticales dopaminergiques à la fois sur le CCA et sur l'amygdale peuvent expliquer ce phénomène.

Secondairement, nous avons testé un nouveau paradigme de SE modifié, utilisant des scènes émotionnelles à la place des visages. Cette nouvelle tâche ne nous a pas permis une étude satisfaisante du conflit émotionnel. Notre étude comportemental laissait présager cette donnée car le test de SE scène ne provoquait pas de conflit émotionnel significatif, c'est-à-dire que les participants ne répondaient pas significativement plus lentement aux essais incongruents qu'aux essais congruents. Les données IRMf ont confirmé ce résultat car le test de SE scène n'activait pas les aires classiques du conflit émotionnel, aussi bien chez les patients que chez les témoins. Il semble plutôt activer des aires impliquées dans les réponses émotionnelles somatiques et viscérales aux émotions (insula, pôle temporal). Nous avons créé ce test afin d'améliorer le signal IRMf. Notre hypothèse était que l'habituation aux scènes émotionnelles serait moindre que celle entraînée par les visages. Les scènes représentent en effet une variété de contextes, alors que les visages peuvent être vus en termes de caractéristiques faciales permanentes (yeux, nez, bouche), malgré des changements de traits en relation avec les émotions (sourcils élevés, bouche souriante...) (Britton et al, 2006). Cependant, il semble que l'évocation émotionnelle des scènes ait été trop forte par rapport aux mots. La saillance émotionnelle de l'image aurait ainsi entraîné un effet distracteur trop important de l'image au détriment du mot, diminuant la prégnance du mot et annulant le conflit entre mot et image. Britton et al (2006) ont démontré que les images de l'IAPS sont impliquées de façon prédominante dans l'évocation émotionnelle, alors que les visages interviennent dans la reconnaissance des émotions. L'évocation émotionnelle des scènes est importante, les sujets sains jugeant les scènes comme ayant une valence et un arousal plus élevés que ceux des visages expressifs. De plus, l'évaluation des scènes de l'IAPS est soumise à une plus grande variabilité individuelle que celle des visages. Les scènes sont traitées selon les expériences émotionnelles passées propres à chacun et il y a plus d'ambiguïté pour les images que pour les visages. Nos participants répondent d'ailleurs plus lentement à la tâche de SE scène qu'à celle du SE visage.

La réalisation de la tâche de SE modifié présuppose une capacité de reconnaissance émotionnelle non altérée pour engendrer un conflit émotionnel. Nous avons essayé de contrôler au mieux notre étude, en testant les capacités de reconnaissance des scènes et d'expressions faciales. Les patients en ON ou en OFF ne présentaient pas de troubles de la reconnaissance des émotions discrètes (au sens mathématique du terme c'est-à-dire les différents types d'émotion) faciales par rapport aux sujets sains de notre étude. Par contre,

quand comparés aux données normatives, les patients et nos témoins présentaient un déficit dans la reconnaissance des visages exprimant la tristesse et la peur. Ceci est probablement lié au fait que ce sont les expressions les plus difficiles à reconnaître. Les données de la littérature rapportent fréquemment un déficit de reconnaissance des visages exprimant des émotions négatives (voir chapitre III.1.1.A pour revue) chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains. Cependant, notre résultat évoque plutôt une difficulté accrue à reconnaître les émotions négatives aussi bien chez les patients que chez les sujets sains. Le test de reconnaissance d'expression faciale introduit en effet un biais de détection des anomalies envers les émotions négatives. La reconnaissance de la joie est très facile et il est presque impossible d'observer un déficit. Par contre, la reconnaissance des expressions négatives telle que la peur, la tristesse ou le dégoût est beaucoup plus difficile. Ainsi, les études de reconnaissance émotionnelle déduisent un trouble de la reconnaissance des émotions spécifiquement négatives dans la maladie de Parkinson, alors que les tests utilisés n'investiguent pas correctement les émotions positives. Par conséquent, l'utilisation d'autres modalités que la reconnaissance d'expressions faciales est importante, et, nous avons aussi évalué la reconnaissance de scènes émotionnelles de l'IAPS. Ce test mesure les dimensions émotionnelles et est fondé sur l'idée que toute émotion peut être appréhendée par trois dimensions : le plaisir, l'activation et la dominance. Ces trois dimensions sont indépendantes et bipolaires. La dimension de plaisir (ou valence) se définit sur un continuum déplaisir-plaisir. La dimension activation se définit sur un continuum calme-excitation et fait référence au degré d'éveil du sujet. Enfin, la dimension dominance se définit sur un continuum non-contrôle-contrôle, et renvoie à la sensation du sujet de pouvoir influencer et contrôler la situation (Gil, 2009). En concordance avec les données de la littérature, nos patients ne présentent pas de trouble de jugement des images émotionnelles. Par contre, notre étude ne met pas en évidence de cotation moins forte en intensité des images, des patients par rapport aux contrôles. Au contraire, ils cotaient les images neutres et très agréables comme plus intenses que les sujets sains. Drago et al (2008) et Wieser et al (2006) ont objectivé un émoussement de l'évocation émotionnelle des images de haut arousal (éveil ou intensité), leurs patients cotant l'intensité de l'image émotionnelle de façon moins forte que les témoins, plus spécifiquement pour les scènes négatives pour certains auteurs (Miller et al, 2009 ; Bowers et al, 2006a). Il est possible que notre nombre de patients ait été insuffisant pour mettre en évidence cette donnée. Ainsi, notre groupe de patients ne présentait pas de trouble significatif de reconnaissance des visages et des scènes émotionnelles par rapport aux témoins, ce qui n'interférait donc pas avec la tâche de conflit. Cette bonne capacité à

reconnaitre les visages et les scènes émotionnelles ne semblait donc pas jouer de rôle confondant dans les anomalies vues chez les patients lors de la réalisation du test de SE modifié.

La L-dopa ne modifiait pas ces capacités de reconnaissance. De plus, sur le plan comportemental, les patients étaient plus lents que les contrôles, aussi bien en ON et en OFF. Ces données peuvent être expliquées par le fait que nos patients en OFF étaient testés après un sevrage en traitement dopaminergique, relativement court, de 11 heures en moyenne. L'effet chronique de la dopamine (LDR ou long duration response), défini comme l'effet bénéfique de la L-dopa apparaissant après plusieurs jours de traitement et disparaissant en plusieurs jours après l'arrêt du traitement (Quattrone et al, 1995) était donc toujours actif. La seule nuit à jeun de L-dopa entraînait un état hypodopaminergique relatif, possiblement insuffisant pour démasquer certains effets de la L-dopa sur le système dopaminergique. Un sevrage en L-dopa plus prolongé n'était cependant pas possible car nos patients, tous fluctuants, présentaient un état clinique en OFF trop sévère.

La limite majeure de notre étude est due au faible nombre de patients inclus qui entraîne un manque de puissance statistique à la fois pour les études neuropsychologiques, comportementales et IRMf. Nous prévoyons de poursuivre ce travail et d'inclure au total 15 patients et 15 témoins afin d'obtenir des résultats plus robustes.

La seconde limite est constituée par le fait que nous ayons réalisé l'étude comportementale dans des conditions peu physiologiques. En effet, les conditions de stress provoquées par la situation d'être dans une machine IRM, ainsi que la position couchée ne représentent pas des conditions optimales. Une nouvelle étude comportementale sera réalisée en dehors de la machine IRM avec plus de patients, au cours de laquelle un test de SE modifié sera présenté sur un écran d'ordinateur dans une pièce sombre. Notre étude comportementale avait pour but, non seulement de vérifier que l'effet SE était présent et équivalent entre nos groupes de participants, mais aussi de maintenir un niveau de concentration suffisant dans l'IRM. En plaçant les patients dans une situation de test (répondre correctement au test), la tâche constituait un moyen pour que les patients restent attentifs ainsi qu'une façon de contrôler que les participants réalisaient bien la tâche.

Enfin, une troisième limite de notre travail est que nous n'avons pas vérifié que la vasoréactivité cérébrale des patients parkinsoniens était comparable à celle des sujets sains. En effet, la technique d'IRMf étant une méthode d'imagerie indirecte de l'activité neuronale, reposant sur la mesure des variations locales de la perfusion cérébrale, elle présuppose une perfusion cérébrale équivalente entre patients parkinsoniens et sujets sains lors de leur

comparaison. Un trouble de la vasoréactivité entraînerait une baisse du signal BOLD, non lié à la tâche cognitive, constituant un facteur confondant. Or, nous ne disposons pas de données scientifiques nous renseignant sur l'intégrité de la régulation de la perfusion cérébrale chez les patients parkinsoniens, ni sur l'effet de la L-dopa sur la vasoréactivité cérébrale. Une étude de la vasoréactivité cérébrale chez les patients parkinsoniens ainsi que de l'influence de la L-dopa sur la vasoréactivité est donc nécessaire.

Ainsi, notre étude permet de mieux comprendre la physiopathologie des troubles attentionnels de résistance à l'interférence émotionnelle causés par la maladie de Parkinson, ainsi que l'influence de la modulation dopaminergique sur ces troubles. Cette meilleure compréhension apporte un rationnel pour adapter le traitement dopaminergique des patients parkinsoniens présentant des signes non moteurs, et une amélioration de la prise en charge de ces patients.

**TITRE : Influence des systèmes dopaminergiques sur les processus d'interférence
émotionnelle :
Une étude en IRM fonctionnelle**

CONCLUSION

Le travail effectué au cours de cette thèse a concerné l'étude de l'influence de la dopamine sur les processus d'interférence émotionnelle par la technique d'IRM fonctionnelle. Secondairement, il s'est intéressé à la validation d'un nouveau test de Stroop émotionnel (SE) modifié, utilisant des scènes émotionnelles (SE scène) à la place de visages expressifs (SE visage).

Pour cela, des patients parkinsoniens en phase de sevrage (état OFF) ou de prise de traitement dopaminergique (état ON) ont été comparés à des témoins lors de la passation, en IRM fonctionnelle, de deux tests de Stroop émotionnel modifié, l'un utilisant des visages, l'autre des scènes, exprimant la joie ou la peur, sur lesquelles les mots PEUR ou JOIE étaient placés, de façon congruente ou incongruente avec l'expression de l'image. Les analyses ont évalué la modulation dopaminergique sur le réseau impliqué dans le conflit émotionnel ainsi que sur les phases constituant le conflit, à savoir son monitoring et sa résolution. Puis, nous avons vérifié que notre nouveau paradigme de SE scène activait bien les aires classiquement impliquées dans le conflit émotionnel.

En concordance avec les données de la littérature, lors de la tâche de SE émotionnel utilisant des visages, les sujets sains mettaient en jeu le réseau neuronal impliqué dans le conflit émotionnel avec notamment, une activation du cortex cingulaire antérieur (CCA) dans sa partie ventrorostrale, et du cortex préfrontal (CPF) dorsolatéral. Quelque soit la condition médicamenteuse, les patients activaient relativement moins leur CPF dorsolatéral et antérieur par rapport aux témoins. En OFF, le CCA ventrorostrale présentait un déficit d'activation qui se rétablissait après la prise de L-dopa. De plus, nous avons démontré l'existence d'une modulation dopaminergique du conflit émotionnel, à la fois dans la phase de monitoring (intégration des informations concernant le conflit émotionnel) et de résolution (amplification

de la représentation de l'information pertinente et atténuation de l'information distractive), au niveau de l'amygdale et du CCA rostral respectivement. Cette modulation est abolie chez les patients en OFF et se rétablit chez les patients en ON. Enfin, notre paradigme de SE scène ne nous a pas permis une étude satisfaisante du conflit émotionnel. Il semble que ce test ne provoque pas de conflit émotionnel du fait d'une évocation émotionnelle trop importante des scènes par rapport au mot, focalisant ainsi l'attention de façon prédominante sur l'image et ne créant pas un conflit suffisant avec le mot.

Ainsi, notre travail démontre une modulation dopaminergique des processus d'interférence émotionnelle. Ces données permettent de mieux comprendre la physiopathologie des troubles attentionnels et émotionnels liés à la maladie de Parkinson ainsi que l'influence de la modulation dopaminergique sur ces troubles. Cette meilleure compréhension apporte un rationnel pour adapter le traitement dopaminergique des patients parkinsoniens présentant des signes non moteurs comme des troubles de résistance à l'interférence émotionnelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le

22/03/2010

LE DOYEN

B. SELE



CHU de Grenoble
Pôle de Psychiatrie et de Neurologie
Dr Pierre POLLAK
Pr des Universités - Praticien Hospitalier
RPPS N° 10002976438
Favillon de Neurologie
BP 217 - 38043 Grenoble Cedex 9

LE PRESIDENT DE THESE

Pr P. POLLAK

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adolphs R, Schul R, Tranel D. Intact recognition of facial emotion in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1998;12:253-8.
- Algom D, Chajut E, Lev S. A rational look at the emotional stroop phenomenon: a generic slowdown, not a stroop effect. *J Exp Psychol Gen* 2004;13:323-338.
- Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, Krack P; groupe évaluation comportementale de la maladie de Parkinson. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2009;165:845-56.
- Beaupré MG & Hess U. Cross-cultural emotion recognition among Canadian ethnic groups. *J Cross-cult Psych* 2005;36:355-370.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio 1996, Tex: Psychological Corporation.
- Becker ES, Rinck, M, Margraf J, Roth WT. The emotional Stroop effect in anxiety disorders: general emotional or disorder specificity? *J Anxiety Disord* 2001;15:147-159.
- Benke T, Bösch S, Andree B. A study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 1998;38:36-52.
- Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci* 2004;7:184-8.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 2001;108:624-652.
- a) Bowers D, Miller K, Mikos A, Kirsch-Darrow L, Springer U, Fernandez H, Foote K, Okun M. Startling facts about emotion in Parkinson's disease: blunted reactivity to aversive stimuli. *Brain* 2006;129:3356-65.
- b) Bowers D, Miller K, Bosch W, Gokcay D, Pedraza O, Springer U, Okun M. Faces of emotion in Parkinson's disease: micro-expressivity and bradykinesia during voluntary facial expressions. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:765-73.
- Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD, Liberzon I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *Neuroimage* 2006;31:906-19.
- Broadbent DE. *Perception and Communication*. Edition Pergamon Press, London, 1958, 338p.
- Brown GG, Kindermann SS, Siegle GJ, Granholm E, Wong EC, Buxton RB. Brain activation

and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:308-19.

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.

Carey R, Dai H, Huston JP, Pinheiro-Carrera M, Schwarting RK, Tomaz C. L-dopa metabolism in cortical and striatal tissues in an animal model of parkinsonism. *Brain Res Bull* 1995;37:295-299.

Carmichael ST & Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995;363:615-641.

Clark US, Nearing S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:2300-9.

Compton RJ, Banich MT, Mohanty A, Milham MP, Herrington J, Miller GA, Scalf PE, Webb A, Heller W. Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:81-96.

Couillet J, Leclercq M, Moroni C, Azouvi P. *La neuropsychologie de l'attention*. Edition Solal, Marseille, 2001,305p.

Crucian GP, Huang L, Barrett AM, Schwartz RL, Cibula JE, Anderson JM, Triggs WJ, Bowers D, Friedman WA, Greer M, Heilman KM. Emotional conversations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56:159-65.

Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardinet E, Yelnik J, Dubois B, Agid Y. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008;23:964-9.

Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, Martinot JL, Aubin HJ, Crouzel C, Feldman L, Barrucand D, Rancurel G, Féline A, Syrota A. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 1998; 28:1039-48.

Dara C, Monetta L, Pell MD. Vocal emotion processing in Parkinson's disease: reduced sensitivity to negative emotions. *Brain Res* 2008;1188:100-11.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.

Drago V, Foster PS, Skidmore F, Trifiletti D, Heilman KM. Spatial emotional akinesia in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol* 2008;21:92-7.

Drevets WC & Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during

emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn Emotion* 1998;12:353-385.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.

Dujardin K & Defevre L. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés*. Ed Elsevier Masson, deuxième édition, 2007, 169p.

Dujardin K, Blairy S, Defevre L, Duhem S, Noël Y, Hess U, Destée A. Deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2004;42:239-50.

Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defevre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:783-8.

Egner T & Hirsch J. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *Neuroimage* 2005;24:539-47.

Egner T, Etkin A, Gale S, Hirsch J. Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cereb Cortex* 2008;18:1475-84.

Eide P, Kemp A, Silberstein RB, Nathan PJ, Stough C. Test-retest reliability of the emotional stroop task: examining the paradox of measurement change. *J Psychol* 2002;136:514-520.

Ekman P and Friesen W. *Pictures of facial affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA, 1976.

Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron* 2006;51:871-882.

Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005;26:471-79.

Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 2002;14:340-7.

Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, Romeo N, Gallo O, Gioia MC, Arabia G, Pugliese P, Zappia M, Quattrone A. Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2007;74:75-83.

Franken IH, Hendriks VM, Stam CJ, Van den Brink W. A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:503-8.

Gaillard R, Del Cul A, Naccache L, Vinckier F, Cohen L, Dehaene S. Nonconscious semantic processing of emotional words modulates conscious access. *Proc Natl Acad Sci U S A*

2006;103:7524-7529.

Gil S. Comment étudier les émotions en laboratoire ? *Revue électronique de psychologie sociale* 2009;4:15-24.

Gosseries O, Demertzi A, Noirhomme Q, Tshibanda J, Boly M, Op De Beeck M, Hustinx R, Maquet P, Salmon E, Moonen G, Luxen A, Laureys S, De Tiège X. Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle: IRMf, TEP & MEG? *Rev Med Liege* 2008;63:231-237.

Hayes AE, Davidson MC, Keele SW, Rafal RD. Toward a functional analysis of the basal ganglia. *J Cogn Neurosci* 1998;10:178-98.

Hsieh YH, Chen KJ, Wang CC, Lai CL. Cognitive and motor components of response speed in the stroop test in Parkinson's disease patients. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:197-203.

Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Zarei M. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;30:1162-71.

Isenberg N, Silbersweig D, Engelen A, Emmerich S, Malavade K, Beattie B, et al. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:10456-10459.

Jacobs DH, Shuren J, Bowers D, Heilman KM. Emotional facial imagery, perception, and expression in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:1696-702.

James W. Attention. In: *The Principles of Psychology*. Edition Cosimo, NY, 1890;1:402-438.

Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:149-54.

Kan Y, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Nakamura K. Recognition of emotion from facial, prosodic and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 2002;38:623-630.

Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-6.

Kerr N, Scott J, Phillips ML. Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *Br J Clin Psychol* 2005;44:343-56.

Kinderman P, Prince S, Waller G, Peters E. Self-discrepancies, attentional bias and persecutory delusions. *Br J Clin Psychol* 2003;42:1-12.

LaBerge D. *Attentional processing : the brain's art of mindfulness*. Cambridge: Harvard University Press, 1995.

LaBerge D. L'attention comme intensification de l'activité corticale. *Revue de neuropsychologie* 1998;8:53-81.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS). *Affective*

ratings of pictures and instruction manual. Technical report A-8. University of Florida, Gainesville, 2008.

Lawrence AD, Goerendt IK, Brooks DJ. Impaired recognition of facial expressions of anger in Parkinson's disease patients acutely withdrawn from dopamine replacement therapy. *Neuropsychologia* 2007;45:65-74.

Lechevalier B, Eustache F, Viader F. *Traité de neuropsychologie clinique.* Edition De Boeck, 1^{ière} édition, Inserm, 2008, 1016p.

LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-184.

Levin HS, Hamsher K, Benton AL. A short form of the Test of Facial Recognition for clinical use. *J Psychol* 1975;91:223-228.

Lim SL & Kim JH. Cognitive processing of emotional information in depression, panic, and somatoform disorder. *J Abnorm Psychol* 2005;114:50-61.

Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994;44:319-326.

Marin RS. Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1:304-314.

Mathews A & MacLeod C. Selective processing of threat cues in anxiety states. *Behav Res Ther* 1985;23:563-569.

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *In:* Bellack R, Karasu B. *Geriatric Psychiatry.* New York, Grune & Stratton, 1976, 77-121.

McKenna FP. Effects of unattended emotional stimuli on color-naming performance. *Curr Psychol Res Rev* 1986;5:3-9.

McKenna FP & Sharma D. Intrusive cognitions: An investigation of the emotional Stroop task. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1995;21:1595-1607.

Mead LA, Mayer AR, Bobholz JA, Woodley SJ, Cunningham JM, Hammeke TA, Rao SM. Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:735-742.

Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10:309-25.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28:597-613.

Miller KM, Okun MS, Marsiske M, Fennell EB, Bowers D. Startle reflex hyporeactivity in

Parkinson's disease: an emotion-specific or arousal-modulated deficit? *Neuropsychologia* 2009;47:1917-27.

Norris H. The action of sedatives on brainstem oculomotor systems in man. *Neuropharmacologia* 1971;10:181-191.

Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993;64:803-12.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Okada H, Futatsubashi M, Sekine Y, Iyo M, et al. Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999;45:601-610.

Paunovi N, Lundh LG, Ost LG. Attentional and memory bias for emotional information in crime victims with acute posttraumatic stress disorder (PTSD). *J Anxiety Disord* 2002;16:675-692.

Pell MD, Leonard CL. Processing emotional tone from speech in Parkinson's disease: a role for the basal ganglia. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:275-88.

Pell MD, Leonard CL. Facial expression decoding in early Parkinson's disease. *Brain Res Cogn* 2005;23:327-40.

Phaf RH & Kan KJ. The automaticity of emotional Stroop: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2007;38:184-199.

Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, et al. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:5669-5674.

Pollux PM, Robertson C. Voluntary and automatic visual spatial shifts of attention in Parkinson's disease: an analysis of costs and benefits. *Neuropsychologia* 1995;33(1):125-9.

Posner MI & Rothbart MK. Les mécanismes de l'attention et l'expérience consciente. *Revue de Neuropsychologie*, 1992;2:85-115.

Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci* 1984;4:1863-74.

Pratto F & John OP. Automatic vigilance: The attention-grabbing power of negative social information. *Journal of Personality and Social Psychology* 1991;61:380-391.

Prensa L, Cossette M, Parent A. Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 2000;20:207-13.

Quattrone A, Zappia M, Aguglia U, Branca D, Colao R, Montesanti R, Nicoletti G, Palmieri A, Parlato G, Rizzo M. The subacute levodopa test for evaluating long-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:389-95.

Raichle ME. Images of the mind: studies with modern imaging techniques. *Annu Rev Psychol* 1994;45:333-56.

Ravnkilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A. Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:534-547.

Remy P, Samson Y. The role of dopamine in cognition: evidence from functional imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2003;16 Suppl 2:S37-41.

Reynaud M. *Addictions et psychiatrie*. Masson, Paris, 2005.

Schröder C, Möbes J, Schütze M, Szymanowski F, Nager W, Bangert M, Münte TF, Dengler R. Perception of emotional speech in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1774-8.

Segal ZV, Gemar M, Truchon C, Guirguis M, Horowitz LM. A priming methodology for studying self-representation in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 1995;104:205-213.

Seron X & Jeannerod M (eds). *Neuropsychologie humaine*. Edition Mardaga, Liège, deuxième édition, 1998, 615p.

Serra-Mestres J, Ring HA. Evidence supporting a cognitive model of depression in Parkinson's disease. *Nerv Ment Dis* 2002;190:407-10.

Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, et al. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:932-942.

Siéoff E & Auclair L. Attention et dissymétrie hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie* 2002,12:345-375.

Spielberger CD. *Emotions, their parameters and Measurment*. New York: Raven Press, 1983.

Spinks H & Dalgleish T. Attentional processing and levels of symptomatology in Seasonal Affective Disorder (SAD): a preliminary longitudinal study. *J Affect Disord* 2001;62:229-232.

Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Büttner T, Kuhn W, Przuntek H. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1047-57.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-9.

Stout JC, Wylie SA, Simone PM, Siemers ER. Influence of competing distractors on response selection in Huntington's disease and Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychology* 2001, 18,643-653.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-662.

Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients : dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 2001; 39,771-786.

Suzuki A, Hoshino T, Shigemasu K, Kawamura M. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:707-717.

Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM et al. Dopamine modulates the response of the human amygdala: a study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002;22: 9099-9103.

Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010.

Unoki K, Kasuga T, Matsushima E, Ohta K. Attentional processing of emotional information in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;3:635-642.

Van Hoesen GW. The modern concept of association cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3:150-4.

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47,3-13.

Warnking J, Dojat M, Segebarth C. L'IRM: une nouvelle fenêtre sur le fonctionnement cérébral. *Bulletin de la Société Française de Physique* 2003;138:8-14.

Waters AJ, Sayette MA, Franken IH, Schwartz JE. Generalizability of carry-over effects in the emotional Stroop task. *Behav Res Ther* 2005;43:715-732.

Watts FN, McKenna FP, Sharrock R, Trezise L. Colour naming of phobia-related words. *Br J Psychol* 1986;77:97-108.

West R & Bell MA. Stroop color-word interference and electroencephalogram activation: evidence for age-related decline of the anterior attention system. *Neuropsychology* 1997;11: 421-427.

Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry* 1998;44:1219-28.

White M. Automatic affective appraisal of words. *Cogn Emotion* 1996;10:199-211.

Wieser MJ, Mühlberger A, Alpers GW, Macht M, Ellgring H, Pauli P. Emotion processing in Parkinson's disease: dissociation between early neuronal processing and explicit ratings. *Clin Neurophysiol* 2006;117:94-102.

Willebrand M, Norlund F, Kildal M, Gerdin B, Ekselius L, Andersson G. Cognitive distortions in recovered burn patients: the emotional Stroop task and autobiographical memory test. *Burns* 2002;28:465-471.

Williams JM & Broadbent K. Distraction by emotional stimuli: use of a Stroop task with suicide attempters. *Br J Clin Psychol* 1986;25:101-110.

Williams JM, Mathews A, MacLeod C. The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull* 1996;120:3-24.

Yip JT, Lee TM, Ho SL, Tsang KL, Li LS. Emotion recognition in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1115-1122.

Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma, I. The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* 2005;131: 523-534.

ANNEXE 1

Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients et des témoins

Critères d'inclusion et de non-inclusion des patients

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants:

- patients âgés de 30 à 70 ans
- de langue maternelle française
- présentant une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères du UK Parkinson's disease Brain Bank criteria for idiopathic disease (Hugues et al, 1992) avec des fluctuations (motrices et/ou non motrices)
- capables de supporter un état de sevrage médicamenteux (état « off ») et de phase médicamenteuse (état « on ») pendant la durée totale de l'expérimentation
- sans autre affection médicale (dont psychiatrique) non traitée ou non stable
- sans signe d'atteinte neurologique à l'IRM

Les critères de non-inclusion des patients étaient les suivants:

- présence de troubles cognitifs objectivés par un score à l'échelle de Mattis < 130 (/144) et/ou présence d'un trouble instrumental
- présence d'une dépression sévère et/ou d'idées suicidaires objectivées par un score à l'échelle de dépression de Beck >20 et/ou item suicide ≥2
- présence de trouble de perception des visages par un score au test de Benton <41
- présence d'une psychose
- présence d'un daltonisme
- présence de contre-indications à l'IRM (pace-maker, éclats métalliques, clips neurochirurgicaux ou vasculaires, claustrophobie, poids >130kg, grossesse)
- tremblement et/ou dyskinésies importantes pouvant limiter l'acquisition des images
- intolérance trop importante à l'état « off » ou « on » pour supporter la durée de l'examen d'imagerie fonctionnelle
- prise de dose importante de médicaments psychotropes ou introduction récente de psychotrope

Critères d'inclusion et de non-inclusion des témoins

Les critères d'inclusion des témoins étaient les suivants :

- témoins âgés de 30 à 70 ans
- de langue maternelle française
- ne présentant pas d'affection médicale ou psychiatrique non traitée ou non stable

Les critères de non-inclusion des témoins étaient les suivants :

- présence de troubles cognitifs objectivés par un score à l'échelle de Mattis < 136 (/144)
- présence d'une dépression sévère et/ou d'idées suicidaires objectivées par un score à l'échelle de Beck >20 et/ou item suicide ≥ 2
- présence de trouble de perception des visages par un score au test de Benton <41
- présence d'une psychose
- présence d'un daltonisme
- sujets présentant des contre-indications à l'IRM
- prise de dose importante de médicaments psychotropes ou introduction récente de psychotrope

ANNEXE 2

Description des tests neuropsychologiques réalisés en phase de traitement chronique

Dementia Rating Scale (Mattis, 1976) : cette échelle évalue le fonctionnement cognitif global et permet de détecter la présence de démence. L'échelle comporte 37 items évaluant les domaines de l'attention, de l'initiation, de la construction, de la conceptualisation et de la mémoire, avec un score global sur 144, et un sous-score dans chaque domaine. Le temps de passation est d'environ 30 minutes. Le seuil pathologique varie en fonction de l'âge et du niveau scolaire. Un score inférieur à 130 indique une démence.

Frontal Assessment Battery (B. Dubois et al, 2000) : cette batterie cognitive et comportementale évalue les fonctions exécutives, via 6 sous-tests : conceptualisation, flexibilité mentale, programmation motrice, sensibilité à l'interférence, capacités d'inhibition et dépendance à l'environnement. La batterie évalue la présence et la sévérité du syndrome dysexécutif. Chaque sous-test est noté sur une échelle de 0 à 3 (un score de 3 indique une absence de trouble), avec un score total sur 18. La passation prend environ 10 minutes. Un score supérieur à 16 est considéré comme normal. On parle de syndrome dysexécutif en dessous de 12.

Benton Test of Facial Recognition, version courte (Levin, 1975) : ce test évalue la capacité à percevoir, reconnaître et identifier des visages non familiers. Il permet de contrôler la présence éventuelle de prosopagnosie. En effet, avant d'évaluer la capacité à reconnaître les expressions faciales émotionnelles, il est important de s'assurer de l'intégrité de la capacité à percevoir les traits du visage. La version courte comporte 13 items (photos en noir et blanc, de visages masculins ou féminins, présentant une expression neutre) en 2 parties. Dans la première partie, l'examineur présente une photo cible au sujet. Celui-ci a comme consigne de trouver parmi 6 autres photos celle qui représente la même personne que dans la photo cible (items 1-6, visages vus de face). Dans la deuxième partie, l'examineur présente une photo cible au sujet mais, cette fois-ci, le sujet a comme consigne de trouver les 3 photos parmi les 6, qui représentent la même personne que dans la photo cible (items 7-13, visages vus sous des angles et des lumières différentes). Un score en dessous de 41 est considéré

comme pathologique.

Beck Depression Inventory, 2nd Ed., (Beck, 1996): cette échelle est un auto-questionnaire comportant 21 items coté de 0 à 3, utilisé pour détecter la présence et l'intensité d'une dépression. Un score entre 12 et 19 indique une dépression légère ; un score entre 20 et 27 une dépression modérée ; et un score compris entre 28 et 63 indique une dépression sévère.

State-Trait Anxiety Inventory for Adults (Spielberger, 1983) : cette auto-évaluation de l'anxiété trait et de l'anxiété état consiste en 2 parties distinctes, comportant chacune 20 items. La partie Y-A vise à évaluer l'anxiété état, c'est-à-dire le niveau d'anxiété éprouvé dans le moment présent. La partie Y-B (anxiété trait) mesure le niveau d'anxiété de façon générale. Il est conseillé d'administrer la partie Y-A en premier, pour éviter une éventuelle influence des réponses en Y-B sur celles concernant l'état immédiat. Le sujet a comme consigne de répondre, sur une échelle en 4 points (1-4), en fonction de l'intensité des manifestations de l'anxiété pour la partie anxiété état (Y-A), et en fonction de la fréquence des manifestations pour la partie anxiété trait (Y-B). Pour 10 des items Y-A et 11 des items Y-B, un score de 4 indique un haut niveau d'anxiété (et vice versa pour les items restants). Chaque partie donne un score minimum de 20 et maximum de 80, un score élevé traduisant un niveau d'anxiété élevé. Les normes sont variables en fonction de l'âge et du sexe (voir ci-dessous).

Cut-off de la STAI :

AGE	19-39 ans		40-49 ans		50-69 ans	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
ETAT	>56	>58	>56	>58	>53	>48
TRAIT	>53	>55	>52	>54	>51	>44

Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson (Ardouin, 2009) : ce guide d'entretien évalue les troubles psychiques et comportementaux des patients parkinsoniens, résultant de la maladie elle-même, ou du traitement dopaminergique. L'évaluation se fait sous forme d'un entretien semi-structuré au cours duquel le psychologue oriente le discours via une série de questions destinées à évaluer l'existence et l'intensité des troubles. L'échelle est construite en 18 items, regroupés en quatre parties: évaluation psychique générale, apathie, fluctuations non motrices et comportement hyperdopaminergique. Les troubles sont cotés sur une échelle en 5 points (4= trouble sévère ; 3= trouble marqué ; 2= trouble modéré ; 1=

trouble léger ; 0= absence de trouble), et la passation prend environ une heure.

ANNEXE 3

Description des tests neuropsychologiques réalisés en phases de sevrage et d'effet médicamenteux

Ekman & Friesen Pictures of Facial Affect (Ekman & Friesen, 1976): ce test sur ordinateur évalue la capacité à reconnaître et à dénommer les expressions faciales émotionnelles. Le test comporte 2 versions, A et B. Chaque version comprend 49 photos en noir et blanc, de visages féminins et masculins exprimant les 6 émotions de base (joie, tristesse, colère, surprise, peur, dégoût), ou d'expression neutre - c'est-à-dire, 7 types d'expression exprimés par 7 différentes visages. Chaque visage apparaît pendant 7 secondes. Le sujet donne sa réponse à voix haute et l'examineur entre la réponse dans l'ordinateur. A la fin de l'épreuve, un score total pour chaque type d'expression est obtenu.

Les normes du test d'Ekman sont les suivantes :

SERIE A	TRISTESSE	JOIE	DEGOUT	PEUR	SURPRISE	COLERE
Moyenne	88	98,1	94,1	88	92,1	84
Ecart-type	9,1	3,1	4,2	6,9	8,7	11,8

SERIE B	TRISTESSE	JOIE	DEGOUT	PEUR	SURPRISE	COLERE
Moyenne	92,4	100	92,3	88	92,6	90,1
Ecart-type	3,4	0	6,7	5,8	5,9	9,5

International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al, 2008) : l'IAPS est un système utilisé couramment en psychophysiology pour l'étude des émotions. Il est constitué de 1196 images standardisées, organisées en 20 sets de 60 photos en couleur, de scènes complexes comprenant un éventail large de catégories sémantiques. Pour chaque image, l'examineur demande au sujet d'évaluer l'émotion suscitée par la photographie, dans sa dimension de valence, c'est-à-dire le caractère déplaisant ou plaisant, d'intensité (ou éveil : « arousal ») c'est-à-dire le caractère plus ou moins intense de l'image et de dominance (c'est-à-dire la propension de l'image à induire la sensation de pouvoir influencer et contrôler la situation, ou au contraire, de se sentir soumis). La cotation des trois dimensions de chaque image est réalisée à l'aide d'échelles visuelles analogiques faisant appel au Self Assessment Manikin

(SAM). Neuf niveaux de cotation sont disponibles pour chaque dimension. Les valeurs moyennes standardisées pour les trois dimensions des images ont été obtenues sur un grand nombre de sujets sains, hommes, femmes et enfants.

Visual Analog Mood Scale (Norris, 1971) : ce type de test est utilisé habituellement dans la mise en évidence des effets aigus d'une substance. Dans cette étude, la VAS de Norris est utilisée pour rechercher un effet aigu de la dopamine. L'échelle comporte 16 lignes. A chaque extrémité de chaque ligne se trouvent 2 antonymes représentant les 2 pôles d'une dimension psychométrique. Les antonymes sont alternés de façon aléatoire entre les pôles positif et négatif pour éviter une contamination d'une réponse à l'autre. Quatre sous-échelles contenant chacune quatre items mesurent le ralentissement psychomoteur, la sédation, la relaxation et les sensations diverses. Les 4 scores sont reliés dans les 16 items, qui mesurent 2 facteurs – un facteur asthénie et un facteur affectif. Le sujet a comme consigne de mettre un trait vertical sur chacune des lignes en fonction de son état actuel. La mesure se fait au moyen d'une grille millimétrée avec une cotation de gauche à droite pour huit items et une cotation en sens inverse pour les items restants. Un score élevé correspond à un niveau de fatigue ou de détresse affective importante.

Apathy Scale (Starkstein et al, 1992) : ce questionnaire en 14 items est couramment utilisé dans le diagnostic de l'apathie dans la maladie de Parkinson. Les réponses du patient se mesurent via une échelle en 4 points (0-3). Le nombre maximum de points est de 42 et un score égal ou supérieur à 14 correspond à un diagnostic d'apathie.

ANNEXE 4

Différents doublons possibles afin d'assurer un contre-balancement satisfaisant

RESOLUTION CONFLIT (Haute résolution HR)			
ESSAI PRECEDENT	ESSAI SUIVANT		TOTAL
INCONGRUENT	INCONGRUENT		
Image/Mot	Image/Mot		
P/J	J/P	HR	1
P/J	P/J	HR	1
J/P	J/P	HR	1
J/P	P/J	HR	1
MONITORING CONFLIT (Basse résolution BR)			
ESSAI PRECEDENT	ESSAI SUIVANT		
CONGRUENT	INCONGRUENT		
Image/Mot	Image/Mot		
J/J	P/J	BR	1
J/J	J/P	BR	1
P/P	P/J	BR	1
P/P	J/P	BR	1
NON CONFLIT 1			
ESSAI PRECEDENT	ESSAI SUIVANT		
CONGRUENT	CONGRUENT		
Image/Mot	Image/Mot		
J/J	J/J	NC1	1
P/P	P/P	NC1	1
P/P	J/J	NC1	1
J/J	P/P	NC1	1
NON CONFLIT 2			
ESSAI PRECEDENT	ESSAI SUIVANT		
INCONGRUENT	CONGRUENT		
Image/Mot	Image/Mot		
P/J	J/J	NC2	1
P/J	P/P	NC2	1
J/P	J/J	NC2	1
J/P	P/P	NC2	1
			16

Tableau représentant le contre-balancement des différentes émotions (J = joie ; P = peur), et du type de présentation (mot/image) dans un bloc aboutissant à 4 séquences possibles selon le type de conflit étudié (HR : haute résolution de conflit ; BR : basse résolution de conflit ; NC1 : non conflit 1 ; NC2 : non conflit 2). Le doublon X/Y est de forme Image/Mot.

ANNEXE 5

Exemple de bloc

Tableau représentant le design pseudo-aléatoire pour un bloc répété. Les conditions apparaissent quatre fois, représentées par des couleurs différentes. Abréviations : I = incongruent ; C = congruent ; J= joie ; P = peur ; Na = non applicable ; HR = haute résolution de conflit ; BR = basse résolution de conflit ; NC1 = non conflit 1 ; NC2 = non conflit 2

ORDRE	STATUT	IMAGE	MOT	CONFLIT
1	I	J	P	Na
2	C	J	J	NC2
3	C	P	P	NC1
4	I	J	P	BR
5	I	P	J	HR
6	C	P	P	NC2
7	C	J	J	NC1
8	I	P	J	BR
9	I	J	P	HR
10	C	P	P	NC2
11	C	P	P	NC1
12	I	P	J	BR
13	I	P	J	HR
14	C	J	J	NC2
15	C	J	J	NC1
16	I	J	P	BR
17	I	J	P	HR