



**HAL**  
open science

# Rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie du doute : étude électrophysiologique chez des patients souffrant de TOC

Benjamin Elharrar

► **To cite this version:**

Benjamin Elharrar. Rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie du doute : étude électrophysiologique chez des patients souffrant de TOC. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01675500

**HAL Id: dumas-01675500**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01675500v1>

Submitted on 4 Jan 2018

**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.

# Rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie du doute : étude électrophysiologique chez des patients souffrant de TOC

Benjamin Elharrar

► **To cite this version:**

Benjamin Elharrar. Rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie du doute : étude électrophysiologique chez des patients souffrant de TOC. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01675500>

**HAL Id: dumas-01675500**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01675500>**

Submitted on 4 Jan 2018

**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.

Année 2017

Thèse n° 3205

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
Neurologie

Présentée et publiquement soutenue par

**Benjamin ELHARRAR**

Né le 6 avril 1988, à Agen (47)

Le Vendredi 27 octobre 2017  
A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX

**RÔLE DES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE  
DU DOUTE : ETUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE CHEZ DES PATIENTS  
SOUFFRANT DE TOC**

Directeur de Thèse : Pr Pierre BURBAUD

Composition du Jury :

**Professeur Bruno AOUIZERATE**

**Président du Jury**

**Professeur Nemat JAAFARI**

**Rapporteur**

**Professeur Emmanuel CUNY**

**Membre**

**Professeur Dominique GUEHL**

**Membre**

**Professeur Pierre BURBAUD**

**Directeur de thèse**

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Neuroanatomie fonctionnelle du striatum et du noyau sous-thalamique</b> .....	<b>5</b>
1.1.1. Le striatum.....	5
1.1.2. Le noyau sous-thalamique (NST).....	6
<b>1.2. Le trouble obsessionnel-compulsif</b> .....	<b>7</b>
1.2.1. Définitions et généralités .....	7
1.2.2. Aspects épidémiologiques.....	8
1.2.3. Bases phénoménologiques .....	9
1.2.4. Neuroimagerie dans le TOC.....	10
1.2.5. Electrophysiologie du TOC.....	11
1.2.6 Aspects thérapeutiques et stimulation cérébrale profonde (SCP).....	16
<b>1.3. Neuropsychologie du doute et de l'incertitude : quelques définitions basées sur les travaux neuropsychologiques</b> .....	<b>18</b>
1.3.1. Doute et incertitude : définitions et phénoménologie.....	18
1.3.2. Incertitude, phénoménologie et physiopathologie du TOC.....	19
<b>1.4. Neurophysiologie : généralités sur les enregistrements de potentiels de champs locaux et les techniques d'analyses</b> .....	<b>21</b>
1.4.1. Enregistrements intracérébraux de potentiels de champs locaux.....	21
1.4.2. Enregistrements intracérébraux chez les patients atteints de TOC : la stimulation cérébrale profonde .....	22
1.4.3 Analyses électrophysiologiques : les potentiels évoqués.....	24
<b>2. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>26</b>
<b>3. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1. Participants</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2. Evaluation psychométrique</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3. Description de la tâche d'incertitude</b> .....	<b>27</b>
<b>3.4. Matériel informatique</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5. Procédure expérimentale</b> .....	<b>31</b>
<b>3.6. Enregistrements des données électrophysiologiques</b> .....	<b>31</b>

3.7. Localisation des plots d'enregistrement des électrodes .....	31
3.8. Analyses électrophysiologiques .....	32
<b>4. RESULTATS .....</b>	<b>33</b>
4.1. Caractéristiques démographiques et cliniques.....	33
4.2. Données comportementales : .....	33
4.3. Analyse en potentiels évoqués .....	34
4.3.1. Analyse globale des modifications d'activité au cours de la tâche.....	35
4.3.2. Modifications d'activité spécifique pour un évènement de la tâche :.....	36
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>51</b>
5.1. Rôle des différentes régions du striatum dans le traitement des informations liées au doute .....	52
5.2. Rôle des différentes régions du NST dans le traitement des informations liées au doute .....	53
5.3. Précautions méthodologiques à prendre en compte pour la poursuite des analyses.....	54
<b>7. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>58</b>
<b>8. ANNEXES .....</b>	<b>63</b>
<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>71</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>74</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMS : aire motrice supplémentaire  
CCA : cortex cingulaire antérieur  
COF : cortex orbitofrontal  
CPFa : cortex préfrontal antérieur  
CPFDL : cortex préfrontal dorsolateral  
DMS : delayed matching-to-sample  
EEG : électroencéphalogramme  
ERP : event-related potential  
GPe : globus pallidum externe  
GPi : globus pallidum interne  
HADS : hospital anxiety and depression scale  
HDRS : Hamilton depression rating scale  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine  
LFP ou PCL : local field potential ou potentiel de champ local  
MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale  
MINI : mini-international neuropsychiatric interview  
NST : noyau sous-thalamique  
PE : potentiel évoqué  
SCP : stimulation cérébrale profonde  
SV : striatum ventral  
TCC : thérapie cognitive et comportementale  
TEMP : tomographie d'émission monophotonique  
TEP : tomographie d'émission de positons  
TOC : trouble obsessionnel-compulsif  
VBM : voxel-based morphometry  
YBOCS : Yale-Brown obsessive compulsive scale

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Neuroanatomie fonctionnelle du striatum et du noyau sous-thalamique

Le système des ganglions de la base est composé de quatre noyaux principaux, deux dérivés télencéphaliques, le striatum et le pallidum, un dérivé diencéphalique, le NST et un dérivé mésencéphalique, la substance noire ou substantia nigra. Le striatum est subdivisé par le bras antérieur de la capsule interne en noyau caudé et putamen. Le pallidum est subdivisé par la lame médullaire interne en pallidums externe et interne. La substance noire est divisée en pars compacta (dopaminergique) et pars reticulata (Gabaergique). D'autres structures comme le noyau sous-thalamique (glutamatergique), le noyau pédonculopontin (cholinergique) et le complexe central du thalamus (centre médian et noyau parafasciculaire, [CM-Pf]) sont désormais également assimilées au système des ganglions de la base <sup>1</sup>.

Sur le plan fonctionnel, chacun des noyaux constitutifs des ganglions de la base est divisé en trois territoires permettant de traiter séparément les informations motrices, cognitives et limbiques <sup>2</sup>. Cette division en trois territoires est une conséquence des connexions des noyaux gris aux territoires sensorimoteur, associatif et limbique du cortex.

### 1.1.1. Le striatum

Le striatum est composé du noyau caudé, situé médialement, du putamen, situé latéralement, ainsi que du noyau accumbens, dans sa partie la plus ventrale. Ontologiquement, le noyau caudé et le putamen forment une seule structure, qui va être secondairement séparée en deux parties par le bras antérieur de la capsule interne lors du développement du faisceau pyramidal. Dans leurs parties inférieures, médiales et antérieures, le noyau caudé et le putamen se rejoignent pour former le noyau accumbens. Le striatum est considéré comme la principale entrée dans le système des

ganglions de la base car il reçoit des projections de l'ensemble du cortex cérébral à l'exception des aires visuelles et auditives primaires <sup>3</sup>.

Sur le plan fonctionnel, la région dorsale du striatum est impliquée dans les fonctions sensorimotrices et associatives. Elle participe à la programmation des mouvements volontaires, notamment ceux résultant de l'initiation et de l'exécution de séquences comportementales dites routinières contribuant à la mémoire procédurale <sup>4</sup>. La région ventrale du striatum intervient dans la sélection des informations pertinentes qui ont un lien avec l'obtention d'une récompense. Elle permet de répondre rapidement et efficacement à de telles informations de façon à préparer et initier la réponse comportementale la plus adaptée au contexte <sup>5</sup>.

### 1.1.2. Le noyau sous-thalamique (NST)

Le noyau sous-thalamique (NST) se situe à la jonction du diencéphale et du mésencéphale, ventralement au thalamus, en dedans de la capsule interne et en dehors et en arrière de l'hypothalamus. Le noyau sous-thalamique est le plus petit des noyaux gris centraux, il a la forme d'une lentille biconvexe et se trouve en contact avec la partie rostrale de la substance noire. Il est remarquable de noter qu'il s'agit de la seule structure majoritairement glutamatergique au sein du réseau sous-cortical.

Sur le plan anatomique, comme le striatum, il représente une des portes d'entrée des informations en provenance de larges régions corticales par la voie "hyperdirecte". Parallèlement, il contribue au traitement de l'information au sein des ganglions de la base par la voie directe et la voie indirecte. Il reçoit en effet des connexions bilatérales du pallidum externe et envoie des efférences sur le pallidum interne (Figure 1).

Sur le plan fonctionnel, outre son rôle dans la régulation des comportements moteurs, largement mis en exergue par la stimulation cérébrale profonde, notamment dans la maladie de Parkinson, le NST est également impliqué dans le traitement d'informations cognitives telles que l'attention, la prise de décision, l'impulsivité, la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et mais aussi dans de nombreux processus émotionnels et motivationnels <sup>6-9</sup>. Des travaux expérimentaux suggèrent qu'il jouerait en particulier un rôle dans l'inhibition de l'action en cours (paradigme de type Stop-Go) et

donc par défaut dans la genèse des comportements impulsifs<sup>10,11</sup>. Plus récemment, d'autres travaux suggèrent l'implication du NST dans des processus de très haut niveau comme la cognition sociale ou métacognition<sup>12,13</sup>.

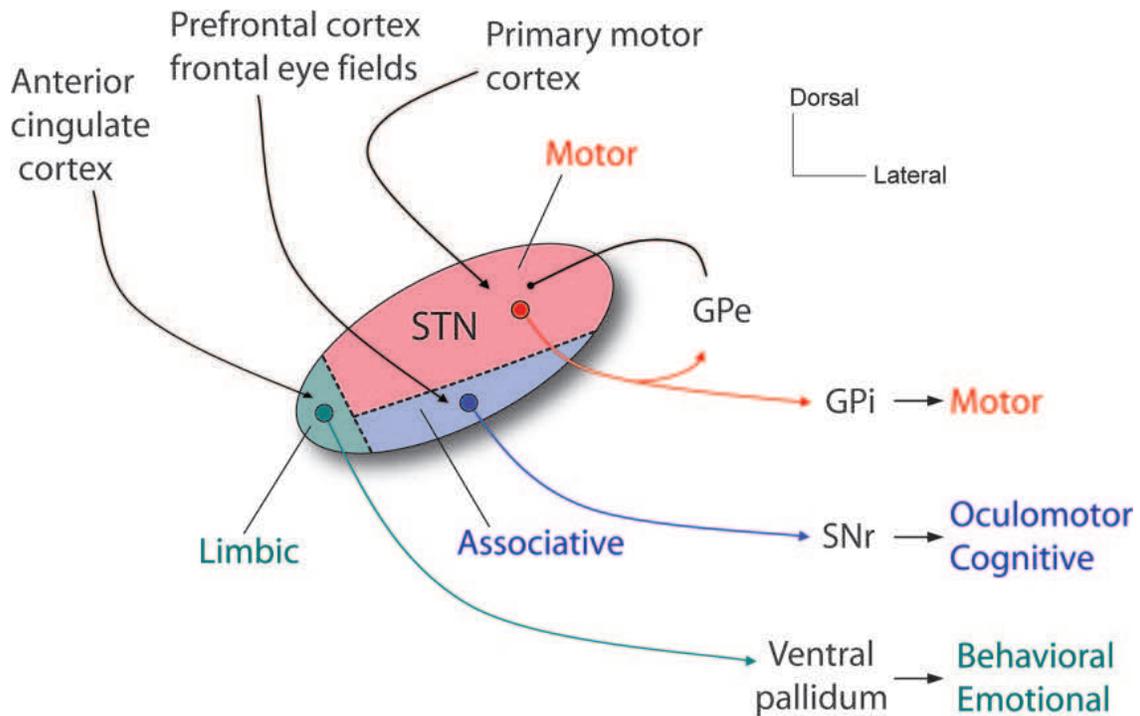


Figure 1 Organisation fonctionnelle du noyau sous-thalamique<sup>14</sup>

## 1.2. Le trouble obsessionnel-compulsif

### 1.2.1. Définitions et généralités

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une pathologie psychiatrique fréquente anciennement classée parmi les troubles anxieux dans le DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association, 1994). Dans le DSM-V le TOC a été retiré du chapitre des troubles anxieux pour constituer une

nouvelle catégorie spécifique, celle des troubles obsessionnel-compulsifs et connexes afin de mettre en évidence les caractéristiques communes de ces troubles les distinguant des autres troubles anxieux. Il est caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance et/ou une perturbation significative de la vie d'un individu. Classiquement on considère que la durée des symptômes doit être supérieure à une heure par jour. Les obsessions sont des idées, des pensées ou des images intrusives et récurrentes qui sont vécues comme inappropriées et entraînent une anxiété importante. Les compulsions sont des comportements ou des actes mentaux répétitifs ou ritualisés visant à lutter contre les obsessions et à réduire l'anxiété générée par les obsessions. La sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive se mesure habituellement avec la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) qui permet d'établir la liste des obsessions et des compulsions actuelles et passées<sup>15,16</sup>. À partir de cette liste, dix items allant de 0 à 4 permettent d'établir un score de sévérité de 0 à 40 pour la totalité de la symptomatologie avec deux sous- scores pour les obsessions et les compulsions. Des scores totaux de 8 à 15 indiquent une symptomatologie d'intensité légère, de 16 à 23 une symptomatologie d'intensité moyenne et de 24 et au-delà une symptomatologie d'intensité sévère (Annexe 1).

### 1.2.2. Aspects épidémiologiques

Le TOC est une affection fréquente dans la population générale avec une prévalence vie entière d'environ 2% et un sex-ratio proche de 1<sup>17,18</sup>. Les troubles débutent le plus souvent dans l'enfance et l'adolescence à 12-14 ans ou parfois plus tardivement vers 20-22 ans<sup>19</sup>. Il s'agit d'une maladie hétérogène sur le plan de l'expression symptomatique, les obsessions sont souvent regroupées par thématique et les compulsions par type de comportement. Les obsessions les plus courantes sont la peur de la contamination (55 %), les pensées agressives (50 %), le besoin de symétrie et d'exactitude (36 %), les peurs somatiques (34 %) et les représentations sexuelles (32 %). Ainsi, 59 % des patients ayant un TOC rapportent plus d'un type d'obsessions et 41 % manifestent plusieurs compulsions. Les compulsions les plus fréquentes sont la

vérification (63 %), les rituels de lavage et de nettoyage (50 %), les rituels de comptage (28 %) et les accumulations (18 %) <sup>20-22</sup>.

Le TOC est une maladie d'évolution chronique avec généralement des phases d'exacerbation symptomatique entrecoupées de périodes de rémission et en général, une aggravation progressive des symptômes au fil du temps <sup>19,23</sup>. Le retentissement du TOC est souvent considérable sur le plan familial, social ou professionnel avec, par exemple, une incapacité à travailler dans 70 % des cas <sup>24</sup>.

Le TOC est une maladie fréquemment comorbide à d'autres troubles neuropsychiatriques, en particulier la dépression majeure (67 %), les phobies spécifiques (22 %), la phobie sociale (18 %), les troubles des conduites alimentaires (17 %), le trouble panique (12 %), les troubles liés à la consommation d'alcool (14 %), le trouble bipolaire de l'humeur (13 %) et le syndrome de Gilles de la Tourette (7 %) <sup>25</sup>. La présence de ces comorbidités peut compliquer la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de TOC.

### 1.2.3. Bases phénoménologiques

L'approche phénoménologique du TOC est essentielle pour comprendre les processus cognitifs, émotionnels et motivationnels engagés dans l'expression des symptômes obsessionnels et compulsifs. Les obsessions sont des pensées intrusives ressenties par le patient comme un phénomène pathologique, de nature "égodystonique" dans la mesure où le contenu de ces pensées est considéré comme étranger à lui-même et en désaccord avec ses propres croyances et valeurs. Les compulsions sont des comportements répétitifs ou des actes mentaux qui traduisent la lutte contre les obsessions, avec le but de réduire ou neutraliser la charge anxieuse associée à la pensée obsédante. Le patient est incapable d'y résister et se sent dans l'obligation de les accomplir.

Le "doute obsessionnel" est généré par la survenue de la pensée égodystonique et se traduit par une suspension du jugement. Il est souvent décrit comme une perception permanente ou récurrente d'être en situation d'erreur ("Something is wrong")<sup>26</sup>. La perception d'une exécution erronée d'une action est accompagnée d'une

surestimation des conséquences négatives de l'erreur <sup>20,25</sup>. Par exemple, après avoir utilisé et débranché son fer à repasser, un patient peut craindre de provoquer un incendie s'il avait incorrectement débranché le fer. La difficulté à évaluer efficacement la réalisation correcte de cette action (débrancher le fer) et le risque de survenue d'un incendie qui est associé à cette erreur, génère le doute obsessionnel. Celui-ci va entraîner l'anxiété. Le doute serait donc généré par un signal de "détection d'erreur", qui est liée à une mauvaise évaluation de la réalisation d'un comportement et l'intensité du doute serait liée à la surestimation du risque de survenue d'un événement défavorable consécutif à un comportement correctement réalisé, mais évalué comme potentiellement incorrect.

Les compulsions apparaissent comme des réponses comportementales destinées à soulager l'anxiété, causée par l'obsession, en tentant de mettre fin aux signaux d'erreur qui ont été perçus. Elles visent à réduire le risque de survenue de conséquences potentiellement négatives de certaines actions. L'efficacité est transitoire, ce qui entraîne la répétition excessive et déraisonnée du comportement. La compulsion de vérification permet de s'assurer que le risque de survenue d'un événement grave dans une situation donnée est réellement surestimé. La répétition du comportement a pour but d'augmenter le niveau d'informations sur la bonne réalisation du comportement afin de lever le doute obsessionnel et d'en conserver une trace mnésique. Le patient est alors conduit à reproduire en boucle ce comportement pour obtenir un soulagement durable.

Ces aspects phénoménologiques suggèrent qu'il existe dans le TOC une exacerbation de certaines fonctions cognitives, comme le sens donné à l'information reçue, l'anticipation et la détection des erreurs, mais aussi une implication de processus émotionnels, motivationnels et de récompense <sup>27</sup>.

#### 1.2.4. Neuroimagerie dans le TOC

L'utilisation de la neuro-imagerie en psychiatrie a permis de montrer que plusieurs réseaux cérébraux semblent contribuer à l'expression symptomatique du TOC. Les

symptômes obsessionnels et compulsifs seraient principalement le fait d'un dysfonctionnement des boucles prenant naissance au niveau du COF et du CCA<sup>28,29</sup>. Si les rôles spécifiques ou les caractéristiques cliniques associés à ces anomalies restent en cours d'étude, il semble que les altérations fonctionnelles de la boucle cortico-sous-corticale prenant naissance au sein du COF constituent un socle commun à l'ensemble des sous-types de la maladie<sup>30</sup>. L'intensité de l'activité orbitofrontale est modulée par l'expression symptomatique et la réponse au traitement, suggérant que cette région corticale puisse représenter une cible intéressante des thérapies de stimulation<sup>31,32</sup>. De la même façon, on comprend également toute l'importance du striatum ventral (SV) et du noyau sous-thalamique (NST), les deux principales cibles de la SCP, dans la pathogénie du TOC. En effet, le striatum constitue le site de convergence des afférences en provenance des COF et CCA et le NST reçoit des afférences limbiques cingulaires et orbitofrontales par l'intermédiaire du segment externe du globus pallidus. Une méta-analyse récente retrouve des anomalies étendues corticales et sous-corticales dans le TOC<sup>33</sup>. Des différences structurales de la substance grise dans les régions frontales, striatales, thalamiques, pariétales et cérébelleuses sont mise en évidence. Des anomalies en IRM fonctionnelles lors de tâches spécifiques sont retrouvées dans les mêmes régions. En IRM de tenseur de diffusion il est mis en évidence des anomalies diffuses chez les patients souffrant de TOC en comparaison avec les patients contrôles<sup>33</sup>.

#### 1.2.5. Electrophysiologie du TOC

S'il existe un grand nombre de données d'imagerie suggérant une perturbation du traitement de l'information dans les voies fronto-sous-corticales dans le TOC, d'autres études ont évalué les corrélats électrophysiologiques de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive ou des processus cognitifs y contribuant. Les premières études en EEG de surface se sont basées sur des analyses quantitatives et ont rapporté des anomalies au niveau des électrodes frontales ou fronto-temporales avec des résultats variables et contradictoires sur l'implication des bandes de fréquence au repos et lors de tâches de provocation des symptômes<sup>34-36</sup>.

Des tâches cognitives ont ensuite été réalisées chez des patients souffrant de TOC afin de mettre en évidence des ERP en rapport avec un processus cognitif donné (ERP : "event-related potentials" ou "potentiels liés à l'événement")<sup>37,38</sup>. Les résultats concernant la P300 chez les patients atteints de TOC montrent des résultats contradictoires avec tantôt une diminution de l'amplitude tantôt une diminution ou un allongement de la latence selon les études<sup>37,39,40</sup>.

Un des résultats les plus concordants rapportés dans les études EEG dans le TOC consiste en une augmentation d'amplitude de la négativité associée à l'erreur (ERN:"error-related negativity"), comparativement à des volontaires sains. L'ERN est une composante de l'ERP qui apparaît en réponse aux réponses incorrectes et qui signale la nécessité d'une adaptation comportementale<sup>41,42</sup>. De façon intéressante, cette augmentation d'amplitude de l'ERN a été corrélée avec des modifications de densité de matière grise, mesurées en imagerie structurale, en particulier au niveau des régions corticales médianes, incluant le cortex cingulaire antérieur, chez des patients souffrant de TOC, suggérant que l'augmentation de l'ERP serait une conséquence des modifications morphométriques<sup>43</sup>. Une augmentation de l'ERN a également été décrite chez des apparentés sains, suggérant que ces modifications de l'ERN pourraient représenter un éventuel biomarqueur voire un endophénotype<sup>44</sup>. Cependant, cette augmentation de l'ERN a aussi été rapportée pour d'autres troubles anxieux, comme la phobie sociale, posant la question de la spécificité des résultats observés dans le TOC<sup>42,45</sup>.

Plus récemment, des méthodes d'analyses de source ont permis de définir des générateurs des potentiels évoqués cognitifs à partir d'enregistrements de surface. Une augmentation de puissance des basses fréquences, qui pourrait suggérer une hyperactivation, a ainsi été mise en évidence au niveau du cortex frontal médial<sup>46</sup>. Dans un autre étude, une hyperactivation très précoce du COF a été mise en évidence en réponse à un feedback récompensant chez des patients souffrant de TOC, comparativement à des volontaires sains, alors qu'aucune différence n'a été observée en réponse à un feedback négatif<sup>47</sup>. Ce résultat suggère que le COF pourrait jouer un rôle dans le traitement de la perception d'informations récompensantes.

Des enregistrements intracérébraux unitaires au niveau du noyau caudé ont été réalisés par notre équipe, chez trois patients souffrant de TOC sévère et résistant, au cours de l'intervention chirurgicale pour la mise en place d'une stimulation cérébrale profonde (SCP)<sup>48</sup>. Bien que les enregistrements striataux réalisés chez des primates sains aient montré que cette région cérébrale était silencieuse<sup>49</sup>, notre équipe a trouvé, chez des patients atteints de TOC, une fréquence de décharge élevée des noyaux caudés ainsi qu'un motif irrégulier des décharges de façon concomitante à la survenue des obsessions. Ainsi, les obsessions étaient associées à des caractéristiques particulières de l'activité neuronale unitaire du noyau caudé. De plus, la fréquence de décharge et la variabilité des intervalles interspikes étaient augmentées chez les deux patients avec un score opératoire élevé d'obsessions, mesuré par échelle visuelle analogique, par rapport au patient qui avait un score d'obsessions plus faible. Bien qu'obtenus sur un petit nombre de patients, ces résultats montrent l'importance du noyau caudé dans l'émergence des obsessions elles-mêmes.

Quelques études menées dans la région sensorimotrice du NST, au cours de la chirurgie de SCP chez les patients parkinsoniens, ont montré des modifications d'activité neuronale liées à des saccades visuellement guidées dans des tâches oculomotrices<sup>50,51</sup>, liées à des mouvements de bras<sup>52</sup>, mais aussi liées à des activités cognitives<sup>8</sup>. Les premiers enregistrements de neurones du NST chez des patients souffrant de TOC ont pu être réalisés grâce à un protocole de recherche clinique multicentrique (STOC1). Il s'agissait d'une étude multicentrique en double aveugle, testant la SCP du NST, au niveau de sa partie associative et limbique, chez des patients atteints de TOC sévère<sup>53</sup>. Les enregistrements montraient une activité oscillatoire en décharges (ou bursts) localisée au niveau des parties limbiques et associatives du NST. Les caractéristiques des enregistrements du NST étaient associées à la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive ainsi qu'à la réponse clinique à la SCP. Chez les patients avec la symptomatologie la plus sévère, les neurones du NST présentaient des bursts de courte durée avec des intervalles inter-bursts courts mais une fréquence de décharge intra-burst élevée. Les caractéristiques des enregistrements associées à une bonne réponse à la SCP étaient une décharge moyenne élevée ainsi qu'une fréquence de décharge et une fréquence de décharge intra-burst élevées.

Au cours de la même étude (STOC1), des enregistrements neuronaux unitaires du NST ont été réalisés au cours de la tâche de vérification, mise au point par notre équipe<sup>54,55</sup>. Cette tâche est composée d'un "delayed matching-to-sample" (DMS), c'est-à-dire de deux images séparées d'un délai. Le sujet doit alors décider si les deux images sont identiques ou différentes. Après cette décision, les sujets ont la possibilité de vérifier leur décision et cela de façon illimitée. La tâche de vérification est décrite dans la Figure 2.

Les résultats de cette étude ont montré que les neurones du NST ayant modifié leur activité durant la réalisation de la tâche étaient essentiellement situés dans la partie associative (72 %) et plus rarement dans la partie limbique (16 %) et motrice (12 %)<sup>55</sup>. Les neurones répondaient soit à l'exécution du mouvement (73 %), à l'instruction visuelle (60 %), au délai (24 %) ou au feedback (37 %). La majorité des neurones répondaient, non pas de façon spécifique à l'un de ces événements, mais à une combinaison de ceux-ci, suggérant ainsi le rôle du NST dans l'intégration de différents types d'information, en accord avec le modèle de convergence de l'information des noyaux gris centraux<sup>56</sup>. L'activité du NST dans les secondes précédant la prise de décision était augmentée lors des essais avec vérification comparativement aux essais sans vérification, suggérant que le NST pourrait participer au comportement de vérification et à ses corrélats cognitifs ou émotionnels dans le TOC<sup>55</sup>. Parallèlement, il a été observé que le niveau d'activité du NST augmentait en situation de conflit lors de la prise de décision, processus cognitif impliqué dans la physiopathologie du doute, en accord avec le modèle de Schwartz et Baxter<sup>8,26,27,57-59</sup>. Plusieurs modèles de ganglions de la base ont identifié le NST comme ayant un rôle dans l'inhibition de programmes indésirables par la voie hyper-directe et la voie indirecte<sup>10,60,61</sup>, ainsi que dans l'attribution de temps et la retenue des réponses dans les situations de conflit. Ainsi, la perturbation de l'activité neuronale du NST de patients atteints de TOC pourrait jouer un rôle dans la persistance de comportements répétitifs pathologiques tels que la vérification<sup>55</sup>.

Dans une autre étude, l'activité extra-cellulaire des neurones situés dans la partie associative et limbique du NST a été enregistrée durant la réalisation d'une tâche du signal stop ("stop signal task") chez sept patients avec un TOC, opérés par SCP<sup>62</sup>.

Cette tâche permet d'évaluer les capacités de contrôle inhibiteur de la réponse motrice qui sont connues pour être déficitaires dans le TOC<sup>64,65</sup>. Trois différentes populations de neurones ont pu être identifiées : des neurones avec une activité répondant à la réponse motrice, des neurones avec une activité répondant à la réalisation correcte de contrôle inhibiteur et des neurones avec une activité répondant après la réalisation d'erreur, suggérant ainsi que le NST contribue au contrôle exécutif<sup>63</sup>.

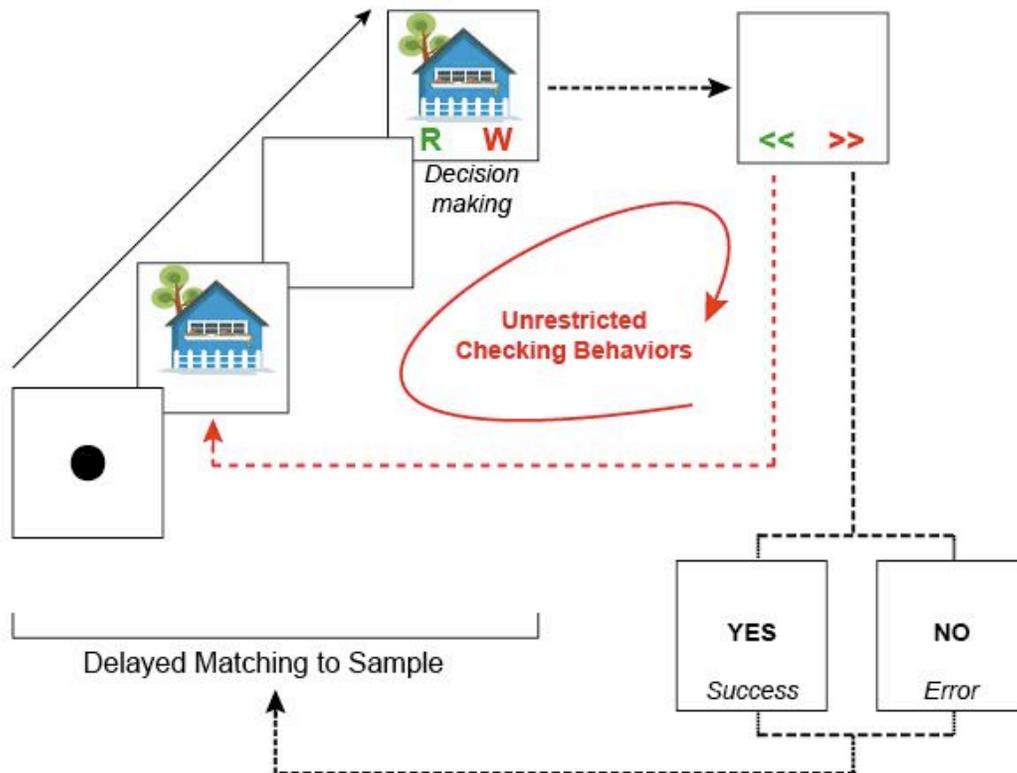


Figure 2 La tâche de vérification. La tâche de vérification débute par un point de fixation, suivi d'un "delayed matching-to-sample" (DMS) qui consiste en la présentation de deux images séparés par un délai de 2,5 secondes. Lors de la présentation de la seconde image, le participant répond à la question "est-ce que les deux images sont identiques ?" Après avoir répondu, apparaît un écran avec des flèches dirigées vers l'arrière et des flèches dirigées vers l'avant. Les flèches arrière permettent de retourner au DMS et de changer sa réponse si nécessaire. La possibilité de ce comportement, apparenté au comportement de vérification, est proposée après chaque prise de décision de façon illimitée. Les flèches avant valident la décision prise et amènent un feedback sur celle-ci avant de passer à l'essai suivant<sup>54</sup>.

## 1.2.6 Aspects thérapeutiques et stimulation cérébrale profonde (SCP)

Les traitements classiques du TOC comportent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Ce traitement psychothérapeutique repose principalement sur des techniques d'exposition à la situation anxiogène avec prévention de la réponse compulsive.

Récemment, des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétitive ont pu être évaluées pour diminuer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Parmi les trois principales cibles cérébrales, la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) ne semble pas démontrer un effet supérieur à une situation contrôle. Des résultats prometteurs ont été obtenus pour les deux autres cibles, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le COF<sup>65</sup>, qui ont été répliqués récemment <sup>66</sup>.

En dépit d'une efficacité démontrée pour réduire l'intensité des symptômes obsessionnels et compulsifs, un tiers des patients sont non répondeurs à ces différentes stratégies thérapeutiques et près de la moitié continuent d'avoir un retentissement significatif de la maladie sur leur vie quotidienne <sup>67</sup>. Ce haut niveau de résistance a conduit à l'utilisation de traitements chirurgicaux, lésionnels dans un premier temps, puis fonctionnels par la stimulation cérébrale profonde de structures sous-corticales. Cette nouvelle approche thérapeutique s'est développée depuis la fin des années 1980 <sup>68,69</sup>, d'abord comme alternative à la chirurgie lésionnelle pour les troubles du mouvement, puis dans certaines pathologies neuropsychiatriques. Dans le TOC, la première cible utilisée fut le bras antérieur de la capsule interne sur la base de travaux de chirurgie lésionnelle <sup>70</sup>. Actuellement, même si le choix de la cible optimale reste encore à déterminer, il existe plusieurs cibles potentielles dans le TOC pharmacorésistant, en particulier le striatum ventral (SV) ou le noyau sous-thalamique (NST) <sup>7,71</sup>.

### 1.2.6.1. SCP du striatum ventral (SV)- noyau accumbens (NAcc)

Plusieurs équipes ont proposé le SV comme cible de la SCP dans le TOC. Tass et ses collaborateurs ont plus précisément ciblé le NAcc droit et ont rapporté un effet bénéfique chez trois des quatre patients opérés sans effet indésirable durant les deux

ans de suivi <sup>72</sup>. D'autres équipes ont défini leurs cibles sur la base des travaux de chirurgie lésionnelle, la capsulotomie antérieure. Ainsi, en stimulant le bras antérieur de la capsule interne et le NAcc, Abelson et al. (2005) <sup>73</sup> et Greenberg et al. (2010) <sup>74</sup> ont observé une réduction d'environ 40 % en moyenne de la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez plus d'une vingtaine de patients opérés, avec une bonne tolérance associée. En France, notre équipe a proposé de stimuler la région ventrale de la tête du noyau caudé et la partie antérieure du NAcc <sup>71</sup>. Une étude préliminaire menée chez trois patients avait permis d'évaluer l'efficacité et la bonne tolérance de la stimulation de cette cible. En contrôlant la position de chaque plot des électrodes sur un atlas des ganglions de la base <sup>75</sup>, il a été montré que la stimulation de la région située entre la partie limbique et la partie associative de la tête du noyau caudé était efficace dans la réduction des symptômes obsessionnels et compulsifs <sup>76</sup>. La vérification de l'efficacité et de la bonne tolérance de cette cible est actuellement en cours d'évaluation chez un nombre plus important de patients avec un TOC résistant dans le cadre d'une étude française multicentrique (STOC2) dont sont issus les patients inclus dans ce travail.

#### 1.2.6.2. SCP du noyau sous-thalamique (NST)

La stimulation du noyau sous-thalamique (NST) a été proposée dans le TOC suite à l'observation de son efficacité sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez deux patients neurostimulés souffrant d'une maladie de Parkinson <sup>6</sup>. Le premier essai avec le NST pour cible dans le TOC consistait en une étude multicentrique (STOC1), contrôlée, randomisée avec un design en cross-over regroupant dix centres français (Paris / Salpêtrière, Paris / Sainte-Anne, Grenoble, Poitiers, Nantes, Rennes, Bordeaux, Clermont- Ferrand, Nice, Toulouse). L'objectif était d'étudier en double insu l'efficacité de la SCP du NST dans la prise en charge des TOC sévères et résistants. La stimulation bilatérale du NST, comparativement à la situation sans stimulation, a permis une réduction d'environ 35 % de la sévérité des manifestations cliniques sans altération des fonctions exécutives parmi les 17 patients opérés <sup>7</sup>. Cependant, des effets secondaires à type de troubles de l'humeur, de

majoration des obsessions, d'anxiété ou encore des troubles moteurs ont été rapportés durant la stimulation. Cette cible est également en cours d'évaluation dans l'étude STOC2.

### **1.3. Neuropsychologie du doute et de l'incertitude : quelques définitions basées sur les travaux neuropsychologiques**

#### 1.3.1. Doute et incertitude : définitions et phénoménologie

Le doute est un état interne physiologique communément expérimenté, caractérisé par la suspension du jugement entre au moins deux propositions contradictoires. Il prend généralement la forme de préoccupations autour de la réalisation d'une action passée ou sur le choix d'une action à venir et des conséquences négatives qui découleraient. L'anxiété, généralement observée, accompagne le risque de survenue des conséquences négatives. Le doute est donc un état complexe associant plusieurs processus cognitifs et émotionnels, comme l'évaluation de l'action, l'évaluation des conséquences de l'action, la confiance en la bonne réalisation de l'action, la confiance en son jugement, etc. Bien que les définitions puissent encore varier d'une équipe à l'autre, les neurosciences cognitives amènent à considérer l'incertitude comme un construit cognitif associé à la prise de décision dans une situation incertaine, alors que l'intolérance à l'incertitude aurait une valence beaucoup plus émotionnelle. Le doute serait alors cet état particulier associant l'incertitude et son intolérance <sup>77</sup>.

Lorsqu'un individu est en proie à un doute qui concerne une action à venir, il lui est généralement possible d'y mettre fin soit par l'évitement de l'action, soit par une action permettant de prévenir les conséquences d'un mauvais choix potentiel. Par exemple, une personne hésitant à choisir une couleur de canapé peut être amenée à repousser inlassablement sa décision ou à multiplier les avis externes afin de limiter le risque de choisir une mauvaise couleur et ses conséquences.

Lorsqu'un individu est en proie à un doute qui concerne une action passée, il lui est généralement possible d'y mettre fin par un comportement de vérification lui permettant de s'assurer que l'action passée a été bien conduite. Le comportement de vérification qui consiste en la constatation de la finalité de l'action ou en la répétition mentale ou comportementale de l'action initiale permet donc d'augmenter le niveau d'information concernant la bonne réalisation de l'action et d'éteindre le cortège préoccupationnel et anxieux. Cette approche de la vérification renvoie à son étymologie, verum, vrai, et facere, faire ; littéralement, vérifier est "faire vrai". Enfin, à l'exception des individus souffrant de troubles attentionnels ou mnésiques qui peuvent être suppléés par une symptomatologie pseudo-obsessionnelle avec la constitution de listes, la répétition de comportements de vérification, etc., le comportement de vérification ne permet pas de corriger une éventuelle erreur, mais bien de contrôler l'état interne de l'individu en proie au doute. Par exemple, un individu vérifiant avoir ses clés dans sa poche a effectivement ses clés dans sa poche. Le cas contraire correspondrait effectivement à une stratégie permettant de compenser des troubles attentionnels amenant l'individu à perdre régulièrement ses clés. La vérification faisant suite à l'incertitude a pour principale finalité de contrôler l'intolérance à l'incertitude.

Dans le TOC, en particulier le TOC de vérification qui a une association privilégiée avec le phénomène de doute, le doute est pathologique en ce sens qu'il s'agit d'un phénomène récurrent, intense, responsable de conséquences néfastes dans les domaines familiaux, sociaux ou professionnels du sujet ou responsable d'une souffrance personnelle. Dans le doute pathologique, un comportement de vérification isolé n'est pas efficace, c'est-à-dire qu'il ne permet pas de contrôler le doute et l'anxiété qui l'accompagne ; celui-ci doit être répété et ne permet souvent qu'un soulagement transitoire.

### 1.3.2. Incertitude, phénoménologie et physiopathologie du TOC

Le doute pathologique est récurrent chez les patients atteints de TOC, en particulier ceux souffrant de compulsions de vérification. L'option égodystonique évoquée précédemment peut être décrite comme une perception permanente d'une

erreur dans la représentation initiale d'une situation. La sensation d'incertitude est générée par le signal de "détection d'erreurs". L'erreur supposée commise par le sujet est associée à une surestimation du risque de survenue d'un événement défavorable consécutif à un comportement donné. Les comportements compulsifs interviennent dans le but de diminuer l'anxiété causée par un haut niveau de doute. L'effet du comportement n'est généralement que transitoire, ce qui entraîne la reproduction excessive et déraisonnée du comportement et peut alors compromettre la capacité de prise de décision du sujet.

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'incertitude mettrait en jeu un réseau cortico- sous-cortical impliquant plusieurs régions préfrontales telles que le CCA, le COF et le CPFDL. Parmi les noyaux gris centraux, le striatum et le noyau sous-thalamique semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de l'incertitude. Dans le TOC, il existe une perturbation de l'activité fonctionnelle de ces réseaux cortico-sous-corticaux <sup>27</sup>. En particulier, il existe une hyperactivité du COF, du CCA et du striatum lors des situations dites de repos et lors de la provocation des symptômes. Récemment, nous avons montré dans l'équipe à l'aide d'une tâche permettant au sujet de vérifier une décision incertaine que les corrélats neuronaux d'une prise de décision dans un contexte d'incertitude était associée à une désactivation fonctionnelle du COF chez les patients souffrant de TOC comparativement aux sujets sains <sup>78</sup>. L'activité du COF lors de la prise de décision a été corrélée au degré d'intolérance à l'incertitude. En étudiant l'influence de l'erreur et du comportement de vérification sur la prise de décision et ses corrélats neuronaux, il a été montré qu'il existait une influence de ces éléments sur la prise de décision chez les volontaires sains à la différence des patients. Plus précisément, le fait d'avoir commis une erreur lors d'une prise de décision précédente tendait à majorer l'activité orbitofrontale associée à l'incertitude lors de la décision suivante chez les volontaires sains, alors qu'il n'existait pas d'influence de l'erreur sur la décision chez les patients atteints de TOC. De la même façon, le comportement de vérification visant à revenir sur sa décision, tout en augmentant le niveau d'information, permettait une diminution de l'activité orbitofrontale associée à l'incertitude chez le sujet sain. Là encore, cette modulation n'a pas été trouvée chez les patients atteints de TOC. Ces résultats suggèrent que l'incertitude pathologique diffère de l'incertitude physiologique.

Cette incertitude pathologique correspondrait à un phénomène indépendant, peu sensible aux signaux environnementaux d'erreur ou au comportement de vérification.

#### **1.4. Neurophysiologie : généralités sur les enregistrements de potentiels de champs locaux et les techniques d'analyses**

##### 1.4.1. Enregistrements intracérébraux de potentiels de champs locaux

Un potentiel de champ local ("local field potential", LFP) correspond à la somme des potentiels post-synaptiques dans une région donnée autour de l'électrode d'enregistrement<sup>79</sup>. Dans le LFP, les fluctuations rapides des différences de potentiel sont filtrées, ne laissant subsister que les variations les plus lentes. Les fluctuations rapides sont causées par les courants entrants et sortants du potentiel d'action. Ainsi, le potentiel d'action ne joue aucun rôle dans la genèse du LFP.

L'émergence d'un potentiel de champ local au niveau du cortex s'explique par l'organisation en couches du cortex cérébral. Les neurones au sein de chaque couche présentant une organisation parallèle, perpendiculaire à la surface du cortex, chaque neurone peut être considéré comme un dipôle. Dans le cortex, les courants d'assemblées de neurones s'additionnent lorsqu'ils sont synchronisés pour former un dipôle de plus grande amplitude. L'amplitude des potentiels évoqués serait donc le reflet de l'activation de populations de neurones à un moment donné.

Au niveau sous-cortical, les mécanismes sous-tendant l'émergence des potentiels de champs locaux sont moins bien connus qu'au niveau cortical. En effet, les neurones au sein de ces structures n'ont pas une organisation parallèle comme dans le cortex. Ainsi, les LFP enregistrés au niveau des structures profondes reflèteraient des variations du potentiel de membrane des corps cellulaires et des dendrites et à moindre degré la décharge des neurones elle-même<sup>80</sup>.

## 1.4.2. Enregistrements intracérébraux chez les patients atteints de TOC : la stimulation cérébrale profonde

### 1.4.2.1. La stimulation cérébrale profonde

La technique de stimulation cérébrale profonde implique l'implantation bilatérale de deux électrodes de stimulation chronique au niveau de la cible sous-corticale choisie (Figure 3). Ces électrodes possèdent quatre plots, numérotés de 0 à 3, permettant de faire passer le courant délivré par les boîtiers de stimulation dans un but thérapeutique. Chaque plot mesure 1,27 mm de diamètre et 1,5 mm de longueur, ils sont séparés de 0,5 mm. Le plot 0 est le plus ventral et le plot 3 le plus dorsal. Avant l'implantation du boîtier et le début de la stimulation, ces électrodes chroniques sont externalisées et permettent la réalisation d'enregistrements de LFP grâce à la mise en place d'adaptateurs. Dans notre travail, des enregistrements de LFP ont été réalisés chez des patients souffrant d'un TOC sévère inclus dans une étude multicentrique intitulée STOC2. Cette étude, initiée en mars 2011, a pour principal objectif d'étudier l'efficacité, la faisabilité technique et la tolérance de l'utilisation de la stimulation cérébrale profonde avec comme cible le NST ou le SV ("Traitement du trouble obsessionnel-compulsif sévère et résistant par stimulation à haute fréquence du striatum ventral et du noyau sous-thalamique, essai clinique randomisé en simple insu avec évaluation médico-économique").

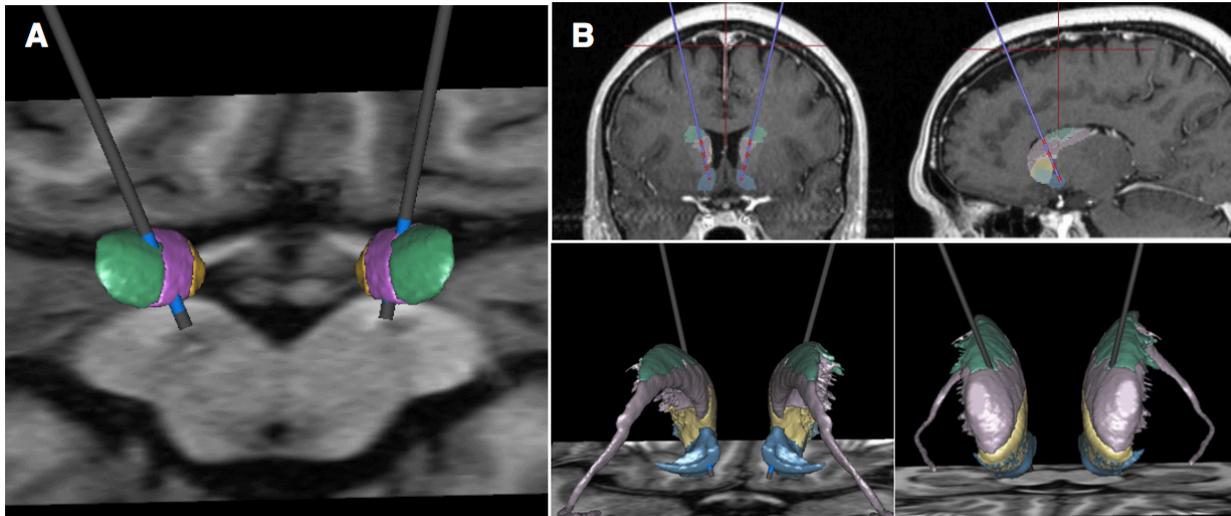


Figure 3 Exemple de reconstruction anatomique post-opératoire de la position des électrodes de SCP au niveau du NST (A) et du striatum (B), réalisé par le Dr J. Yelnik.

#### 1.4.2.2. Procédure chirurgicale dans l'étude STOC2

L'implantation des électrodes intracérébrales est réalisée dans les services de neurochirurgie selon une procédure propre à chaque centre. L'IRM cérébrale est réalisée avant l'intervention pour la détermination des repères stéréotaxiques. La cible est attribuée par randomisation pour l'étude STOC2. Les deux électrodes bilatérales (dans le NST ou dans le SV) sont implantées en une seule séance sous anesthésie locale ou sous sédation intermittente (NST : Medtronic® DBSTM3389 ; SV : Medtronic® DBSTM3391). Au cours de l'intervention, le choix du site d'implantation définitif des électrodes est basé sur les résultats des enregistrements électrophysiologiques peropératoires, réalisés à partir de cinq microélectrodes et sur les effets cliniques, bénéfiques et indésirables, de la stimulation de chacune des cinq microélectrodes. Les électrodes définitives de stimulation chronique sont ensuite tunnelliées en sous-cutané et connectées à un adaptateur externe, permettant les enregistrements de LFP. La position des électrodes définitives est vérifiée par un cliché radiologique au bloc opératoire en conditions stéréotaxiques et par une IRM encéphalique réalisée avant l'implantation du boîtier de stimulation. Une fois les enregistrements terminés, les électrodes sont reliées par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané au boîtier de stimulation (Solettra ou Kinetra, Medtronic®). Celui-ci est implanté dans la

région sous-claviculaire ou dans la paroi abdominale dans un deuxième temps opératoire, sous anesthésie générale.

#### 1.4.3 Analyses électrophysiologiques : les potentiels évoqués

Le potentiel évoqué (PE) est une activité électrique générée par une population de neurones en réponse à une ou des stimulations. Le potentiel évoqué peut refléter des processus spécifiques de traitement de l'information, en réponse à des stimulations de différente nature, qui peuvent être auditives, visuelles, somesthésiques, cognitives, etc. L'analyse des potentiels évoqués permet d'examiner les modulations de l'activité cérébrale en réponse à une tâche donnée et de tenter d'isoler les différentes étapes de traitements sensoriels et cognitifs impliqués dans cette tâche.

Le signal étant en général de très faible amplitude (1-20  $\mu\text{V}$ ), il est nécessaire de répéter les stimulations un grand nombre de fois de façon à moyenner l'activité électrique pour sortir du bruit électrique environnant. Le moyennage de l'activité électrique obtenue au cours des différentes acquisitions successives s'effectue autour de l'événement d'intérêt.

Il est possible de distinguer au sein des potentiels évoqués des composantes temporelles précoces, semi-précoces et des composantes tardives selon leur latence d'apparition après le début de la stimulation. Ces composantes ont une signification fonctionnelle différente et sont liées à la mise en jeu de sources différentes. On distingue d'une part, les composantes exogènes ou sensorielles en relation avec la nature du stimulus (auditif, visuel ou somesthésique) avec des latences précoces ou semi-précoces variant de 20 à 200 ms et une amplitude relativement faible et d'autre part, les composantes endogènes, plus tardives traduisant des traitements cognitifs intégratifs, encore appelés ERPs pour "event-related potentials" ou "potentiels liés à l'événement". L'amplitude, la latence et la distribution spatiale des potentiels endogènes ou cognitifs ne dépendent pas des variations physiques des stimulations. Ils sont dépendants des opérations mentales requises pour une tâche donnée. Ils peuvent varier selon les processus cognitifs engagés tels que l'attention, la perception, la prise de décision, la préparation d'une réponse, le langage ou la mémoire<sup>81-84</sup>.

Les ondes caractéristiques des potentiels évoqués sont nommées selon leur polarité, une composante négative (déflexion vers le haut par convention internationale) sera désignée N, une composante positive (déflexion vers le bas) P, suivie d'un chiffre indiquant soit l'ordre d'apparition (P1, N2, P3, etc.), soit la latence d'apparition de cette composante : N100 (composante négative apparaissant environ 100 ms après le début de la stimulation) ou P200 (composante positive apparaissant environ 200 ms après le début de la stimulation).

Les potentiels évoqués fournissent des informations sur l'organisation temporelle et la saillance des traitements cérébraux. Ainsi, l'analyse du déroulement temporel des potentiels évoqués prenant en compte l'analyse de la latence, de la polarité, de l'amplitude et de la durée des différentes composantes, pourra refléter l'activation ou la modulation de populations neuronales en fonction des stimulations sensorielles et/ou cognitives, dans des régions corticales données. Ils représentent les synchronisations de phase du signal EEG, provoquées par un stimulus et l'augmentation de la puissance spectrale.

Toutefois, cette technique montre des limites pour étudier des dynamiques cérébrales complexes et ne permet pas d'étudier des signaux de latence très courte de l'ordre de 20 ms ou dont la latence varie d'un essai à l'autre. Les ERSP ("event-related spectral perturbations") vont apporter une analyse supplémentaire dans le domaine fréquentiel, en permettant la décomposition spectrale du signal. Ils représentent les modifications moyennes de puissance spectrale en réponse à un stimulus, comparativement à une ligne de base.

## 2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le traitement chirurgical des formes sévères et résistantes de TOC est réalisé par la modulation sélective des boucles cortico-sous-corticales à compétences associatives et limbiques. Actuellement, il existe plusieurs cibles potentielles pour la stimulation cérébrale profonde dans le TOC résistant dont la portion limbique du NST et le striatum ventral (SV) (région associative de la tête du noyau caudé) <sup>7,71</sup>.

Pour étudier les aspects physiopathologiques de l'incertitude, nous avons enregistré les potentiels de champs locaux du NST et du SV, au cours de la tâche d'incertitude, chez des patients souffrant de TOC et implantés dans ces cibles à visée thérapeutique. Les électrodes utilisées pour la stimulation cérébrale profonde peuvent en effet être aussi employées pour enregistrer les potentiels de champs locaux au sein de ces structures pendant la période post-opératoire immédiate.

Les enregistrements de potentiels de champs locaux du NST et du SV ont été effectués lors de la réalisation de la tâche d'incertitude chez des patients souffrant d'un TOC inclus dans l'étude STOC2.

Chez ces patients, nous avons testé l'hypothèse que le SV et la partie limbique du NST pourraient être particulièrement impliqués dans l'émergence de l'incertitude.

La comparaison des potentiels évoqués observés entre la condition certitude et la condition incertitude devait nous permettre de mettre en évidence des différences d'activation au sein du NST ou du SV.

### **3. MATERIEL ET METHODES**

#### **3.1. Participants**

Les patients inclus dans l'étude STOC2 avaient :

- 1) un âge de 18 à 60 ans,
- 2) un TOC depuis au moins cinq ans répondant aux critères du DSM-IV avec un "bon insight", d'intensité sévère (YBOCS  $\geq$  25, CGI-item1  $>$  4 et EGF  $\leq$  40), résistant à au moins trois antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) à doses optimales, seuls puis en association pendant au moins un mois à la rispéridone ou olanzapine, la clomipramine, puis soit au carbonate de lithium, soit au clonazépam, soit au pindolol, avec échec de la TCC.

Tous les patients ont donné leur consentement écrit.

#### **3.2. Evaluation psychométrique**

Comme dans les études comportementales, la présence de troubles de l'axe I selon le DSM- IV, et notamment le TOC, a été évaluée en utilisant la MINI et les scores d'anxiété et de dépression ont été mesurés grâce aux échelles HADS et HDRS. Enfin, la mémoire de travail visuospatiale a été mesurée avec le score de Corsi (Milner, 1971; Wechsler, 1997).

#### **3.3. Description de la tâche d'incertitude**

La tâche d'incertitude, présentée à la Figure 4, est un "delayed-matching to sample" (DMS), au cours de laquelle la rapidité et la complexité de l'analyse visuelle met le sujet en situation d'incertitude lors de sa prise de décision. Il a ensuite la possibilité d'exprimer librement son état interne entre certitude et incertitude.

En pratique, le sujet doit comparer deux images en forme de damier, présentées de façons successives, séparées d'une phase de délai, puis il détermine si les deux images étaient identiques ou différentes. Après la visualisation des deux images, un écran apparaît avec la question "les images sont-elles identiques?". Trois possibilités de réponses lui sont proposées : "oui", "non" et "je ne sais pas". Le sujet a comme consigne de donner la réponse "oui" ou "non" uniquement s'il est sûr de sa réponse, l'objectif donné étant de commettre le moins d'erreurs possibles. En cas d'incertitude, il était demandé au sujet de répondre "je ne sais pas", cette réponse n'étant pas pénalisante sur le score final. Dans ce cas, une question supplémentaire est alors posée au sujet afin de préciser s'il répond "je ne sais pas" parce qu'il n'est pas sûr de sa réponse ou parce qu'il n'a aucune idée de la réponse à donner. Il s'agit ici de différencier les situations "je ne sais pas", relevant d'une incertitude, de celles se rapportant à une ignorance. Après avoir donné sa réponse, un écran apparaît pour informer le sujet de la qualité de sa réponse, lui succède l'écran de performance qui informe le sujet de l'évolution de son pourcentage de réponses correctes tout au long de la tâche. Un score de 100 % est attribué au début de la tâche et le sujet ne doit pas faire chuter ce score, en sachant que la réponse "je ne sais pas" n'est pas pénalisée. L'instruction de ne faire aucune erreur est rappelée au début de chaque série.

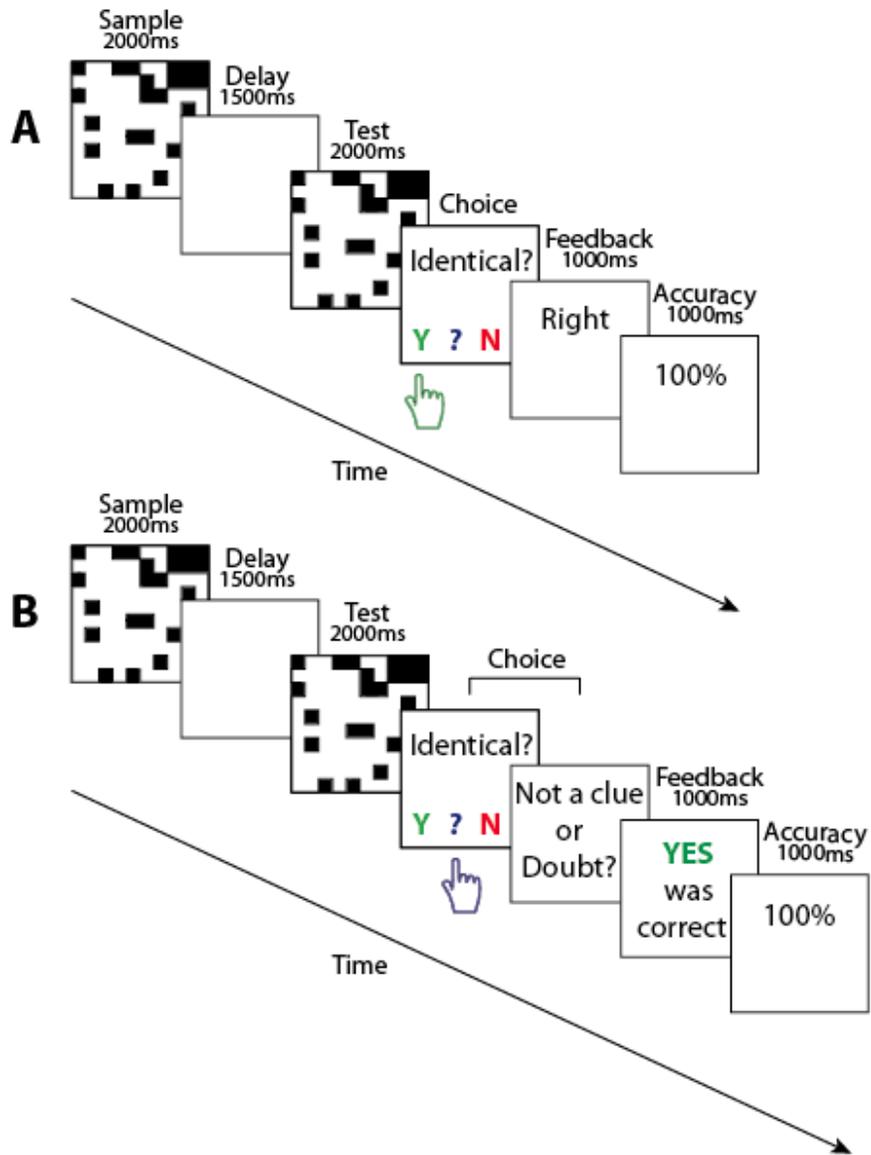


Figure 4 Essai certain (A) et essai incertain (B) dans la tâche d'incertitude. Après une séquence en "delayed matching-to-sample" durant laquelle deux damiers sont présentés successivement, séparés d'un délai, le sujet doit répondre à la question "les images sont-elles identiques ?" Lors des essais certains (A), le sujet reçoit alors un feedback sur sa décision. Lors des essais incertains (B), il est demandé au sujet de préciser les raisons pour lesquelles il n'est pas certain de la réponse à donner : soit il doute entre les deux réponses, soit il n'a absolument aucune idée de la réponse à donner. La réponse correcte est alors indiquée au sujet<sup>85</sup>

### 3.4. Matériel informatique

Un logiciel dédié (E-prime2<sup>®</sup>, Psychology Software Tools, Pittsburg, USA) a été utilisé pour préparer et afficher les stimuli. Un ordinateur portable a été utilisé pour contrôler la présentation des stimuli et enregistrer les réponses comportementales. L'écran d'affichage était placé à une distance fixe (70 cm). Tous les participants avaient une vision normale ou corrigée et étaient installés confortablement pendant la passation de la tâche. Les réponses étaient recueillies par l'intermédiaire d'un boîtier, relié à l'ordinateur, muni de trois boutons (boîtier réponse Serial Response Box<sup>®</sup>) (Figure 5). Nous avons adapté ce boîtier réponse, avec la mise en place d'un capteur de position permettant de mesurer plus précisément les temps de réaction. Il était demandé au participant de conserver son doigt (index) sur une position de repos tout au long de l'expérience, de la lâcher pour répondre et de se repositionner dessus après avoir répondu, ceci afin de minimiser les variations dans les temps de réactions et les artéfacts engendrés par des mouvements amples du sujet.



Figure 5 Matériel nécessaire pour la passation de la tâche d'incertitude. Le boîtier de stimulation est muni de trois boutons. Le doigt du sujet est placé sur la position de repos du boîtier, le bouton vert correspond à la réponse "oui" (les images sont identiques), le bouton bleu correspond à la réponse "je ne sais pas" et le bouton rouge correspond à la réponse "non" (les images ne sont pas identiques).

### **3.5. Procédure expérimentale**

Le participant reçoit une information écrite et éclairée avant chaque expérience. Un entraînement de dix essais est effectué en compagnie de l'expérimentateur afin de familiariser le participant avec la tâche et l'utilisation du boîtier. La tâche d'incertitude est composée de six séries de 60 essais comprenant 30 essais avec des couples d'images identiques et 30 avec des couples d'images différentes. Les essais sont présentés dans un ordre randomisé. Chaque série est réalisable en 15 à 20 minutes et une pause de cinq minutes est programmée entre chaque série. Deux séries de contrôle moteur sont ajoutées en cours et à la fin du paradigme avec 30 essais, dix pour chaque modalité de réponse, c'est-à-dire le bouton de gauche, celui du milieu ou celui de droite, présentés dans un ordre aléatoire. La consigne est d'appuyer le plus rapidement possible sur le bouton correspondant à la position de la case qu'il voit sur l'écran.

### **3.6. Enregistrements des données électrophysiologiques**

Les enregistrements intracérébraux sont réalisés entre le 1<sup>er</sup> et le 4<sup>e</sup> jour post-opératoire avant la mise en place définitive du boîtier de stimulation. Les enregistrements sont effectués à partir des électrodes de stimulation définitive, grâce à des connexions transcutanées. Il s'agit d'enregistrements bipolaires entre deux plots adjacents (0-1, 1-2, 2-3). Les données électrophysiologiques sont recueillies au moyen d'un système de monitoring EEG portable (Deltamed®). L'activité électrique est enregistrée en continu, du début à la fin du paradigme, avec une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz. Chacun des événements du paradigme expérimental est visionné en temps réel et synchronisé à l'EEG.

### **3.7. Localisation des plots d'enregistrement des électrodes**

La localisation des plots d'enregistrement des électrodes sous-corticales a été effectuée par le Dr J.Yelnik (Inserm UMRS 1127) dans le cadre de l'étude STOC2. La

procédure consiste en la réalisation d'un scanner avant la mise en place du stimulateur pour vérifier la position des électrodes, en condition non stéréotaxique avec séquence hélicoïdale en coupes jointives. Les images sont ensuite fusionnées avec l'IRM pré-opératoire et l'atlas Yelnik & Bardinet pour le contrôle précis de la localisation des plots des électrodes.

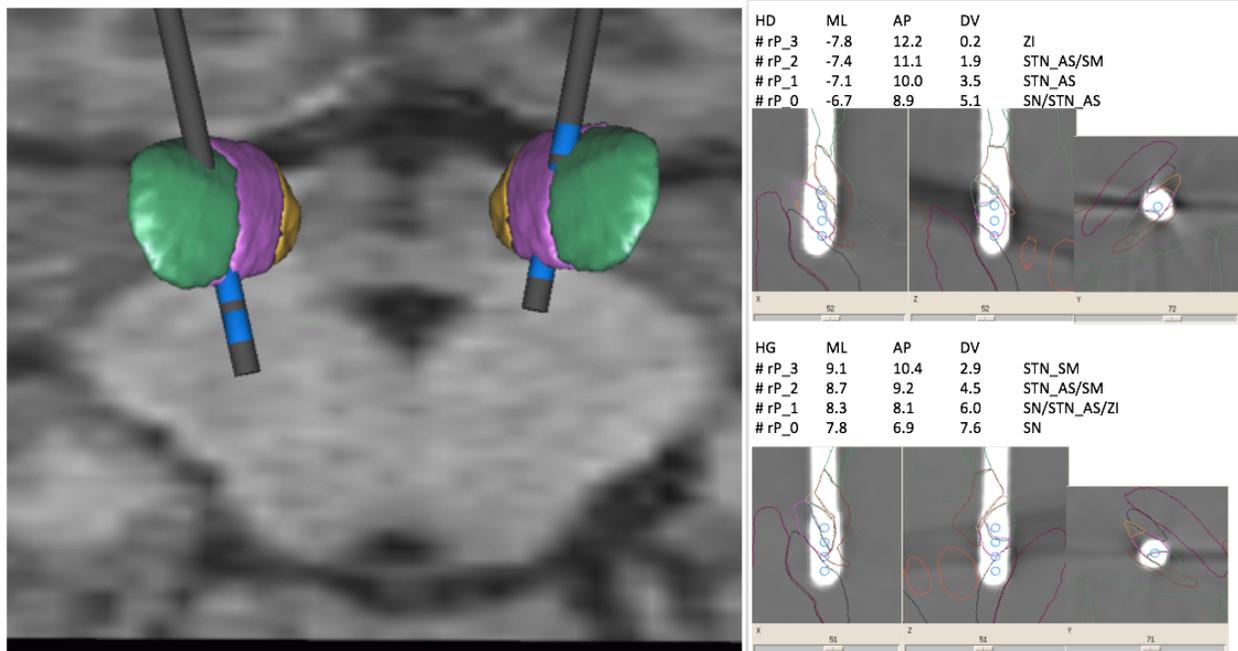


Figure 6 Exemple de reconstruction anatomique post-opératoire de la position des électrodes de SCP au niveau du NST, réalisé par le Dr J. Yelnik

### 3.8. Analyses électrophysiologiques

Le traitement des signaux électroencéphalographiques a été effectué sous Matlab® avec la boîte à outil EEGLab 13.5.4b (Delorme & Makeig, 2004 - MatLab 9.0, The Mathworks, Inc.) sur des enregistrements en montage bipolaire. Les données ont été filtrées à l'aide d'un filtre passe haut de 0,2 Hz et d'un filtre passe bas de 70 Hz, afin d'obtenir des résultats des fréquences les plus basses dans la bande delta (1- 4 Hz) aux fréquences les plus hautes gamma (30-70 Hz) qui ont toutes montrées une implication et des rôles différents dans les processus cognitifs. La fréquence de 50 Hz a été rejetée sur le logiciel Deltamed avant le traitement sous Matlab.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Nous avons inclus 18 patients souffrant de TOC sévère participant à l'étude STOC2. Les données électrophysiologiques de 9 patients implantés au niveau du NST et de 9 patients implantés dans le SV ont pu être analysées.

Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients (n=18)

Age (ans)	42,4 ± 9,6 (23 – 58)
Sexe (H/F)	10/8
YBOCS score total	32,6 ± 3,91 (26 - 39)
YBOCS sous-score obsession	16,5 ± 2,25 (13 - 20)
YBOCS sous-score compulsion	16 ± 3 (7 - 20)
HADS score total	22,8 ± 6,9 (5 - 31)
HADS sous-score anxiété	10,8 ± 3,8 (5 - 18)
HADS sous-score dépression	12 ± 5,2 (0 - 20)

H, Homme. F, Femme. Les données sont présentées sous la forme moyenne ± écart- type. Les nombres entre parenthèses indiquent le rang (minimum - maximum)

### 4.2. Données comportementales :

Chez 9 patients du groupe NST et 9 patients du groupe SV nous avons analysé au total 6019 essais dont 4234 essais certains (70%) avec 2680 (63%) d'essais certains justes et 1554 (37%) d'essais certains faux. 626 essais incertains (10%) ont été analysés. 300 essais ignorants (le sujet n'était pas attentif) et 859 essais annulés pour

raisons techniques ont été exclus de l'analyse. Les patients ont réalisé en moyenne 334 essais (écart type = 71, min = 131, max= 418).

Les performances au cours de la tâche sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Performances comportementales des patients TOC implantés (n = 18)

---

% succès	43 ± 11 (9 - 64)
% essais certains	70 ± 16 (15 - 86)
% essais incertains	10 ± 8 (0 - 28)
% essais ignorants	5 ± 8 (0 - 28)
Temps de réponse pour essais certains (ms)	1244 ± 872 (407 - 3417)
Temps de réponse pour essais incertains (ms)	2247 ± 1873 (514 - 6902)

---

Les données sont présentées sous la forme de moyenne ± écart-type (minimum - maximum).

#### 4.3. Analyse en potentiels évoqués

Les résultats présentés dans ce travail sont préliminaires pour plusieurs raisons. Premièrement ils reposent sur une analyse partielle des données (N = 9 patients dans chaque groupe, striatum ou NST). D'autre part les analyses statistiques n'ont pu être réalisées à ce jour et le seront lorsque l'ensemble des échantillons sera collecté. Enfin les localisations des couples de plots au sein de chaque territoire seront sans doute à revoir, notamment concernant le noyau sous-thalamique. En effet les couples de plots situés à la limite entre deux territoires sont susceptibles de correspondre à l'activité de plusieurs régions différentes. Il est donc probable que nous ayons exclu des couples de plots alors qu'ils peuvent permettre d'enregistrer des régions d'intérêts.

Il ressort néanmoins de ces résultats des modifications d'activité claires au sein des deux régions dont la nature dépend du type d'événement et du territoire concerné.

#### 4.3.1. Analyse globale des modifications d'activité au cours de la tâche.

Pour les corrélats anatomiques des couples d'électrodes, nous avons considérés cinq territoires au sein du striatum (ACC i.e noyau accumbens ; L i.e territoire limbique du striatum ; L-AS i.e. limite entre territoire limbique et associatif ; AS : territoire associatif du striatum ; SM i.e. territoire sensori-moteur du striatum) et trois territoires au niveau du noyau sous-thalamique (L i.e territoire limbique du NST, AS i.e territoire associatif du NST, SM i.e. territoire sensori-moteur du NST).

Nous avons pour l'instant limité notre analyse à 6 évènements qui nous paraissaient les plus pertinents :

- 1) présentation de la première image,
- 2) présentation de la seconde image,
- 3) présentation de la situation du choix,
- 4) début du mouvement (lorsque le doigt quitte le bouton),
- 5) évaluation de la réponse,
- 6) annonce du score de performance en pourcentage à chaque essai.

Trois situations ont été considérées : essai juste, essai faux, essai pour lequel le sujet à jugé qu'il ne pouvait trancher (essai doute). Les essais annulés, les essais anticipés et les essais pour lesquels le patient rapporte avoir été inattentif ont été exclus de l'analyse.

Pour la description des courbes des potentiels enregistrés nous avons décidé de parler de polarité positive lorsque l'amplitude du potentiel est positive (et sera donc vers le haut) et de polarité négative lorsque l'amplitude est négative.

En ce qui concerne le striatum, dans la majorité des cas les modifications d'activité sont observées sous la forme d'une déflexion négative du signal, bien que des aspects bi-phasiques puissent s'observer, alors que pour le NST, ce sont des déflexions positives du signal qui sont le plus souvent observées.

Des modifications d'activité en rapport avec un événement de la tâche ont été notées dans 59/60 (99%) des situations au sein du striatum et dans 29/35 (83%) dans le NST. Elles se présentaient de façon bilatérale dans le striatum sans claire prédominance d'un côté par rapport à l'autre dans 29/30 (97%) des situations. Dans le NST, des modifications unilatérales sont observées dans 4/17 cas (24%), avec à chaque fois une activité enregistrée à droite.

#### 4.3.2. Modifications d'activité spécifique pour un événement de la tâche :

##### 4.3.2.1 Présentation de la première image

Une grande déflexion vers le bas est observée dans les différentes régions du striatum associativo-limbique, précédée par une déflexion positive qui prédomine au niveau de l'accumbens (Figure 7).

Au niveau du noyau sous-thalamique, on observe une déflexion positive qui est plus marquée au niveau du territoire limbique lors de la présentation de la première image (Figure 8). Cette déflexion est de faible amplitude dans les territoires associatif et sensori-moteur.

Dans ces deux structures, on ne note pas de différence entre les différentes conditions (essai réussi, essai raté, doute).

##### 4.3.2.2. Présentation de la seconde image

Cette étape est particulière car à ce stade le sujet a mémorisé les caractéristiques spatiales de la première image en mémoire de travail et lorsqu'apparaît la seconde image, il va devoir l'explorer et comparer les caractéristiques des deux images.

Au niveau du striatum, dans le noyau accumbens le territoire limbique et le territoire frontière L-ASS on retrouve une déflexion vers le bas dans les différents territoires mais des différences apparaissent entre les conditions (Figure 9). La modification d'activité après la présentation de la seconde image (temps 0), est plus marquée et plus prolongée (dans la seconde qui suit) lorsque le sujet rapporte un doute.

Au niveau du territoire limbique NST, la réponse en situation de doute est peut-être moins nette à gauche par rapport aux deux situations (essais réussis ou non) mais cela demande à être confirmé par l'analyse statistique (Figure 10).

#### 4.3.2.3. Situation de choix

Au niveau de l'accumbens et du territoire limbique du striatum, on observe une diminution d'activité qui apparaît surtout marquée lorsque le sujet a un doute (courbe violette) dans la seconde qui suit la présentation de la question (Figure 11). Au niveau des trois autres territoires, la déflexion est plutôt positive sans différence claire entre les conditions.

Au niveau du NST, aucune modification claire d'activité n'apparaît, pas plus que de différence claire entre les situations (Figure 12).

#### 4.3.2.4. Début du mouvement

Au niveau du striatum, une déflexion négative est observée au niveau de l'accumbens (Figure 13) alors qu'une déflexion positive est notée dans les autres territoires sans différence entre les conditions.

Au niveau du NST, on ne note pas de modification claire d'activité au niveau des territoires associatifs et moteurs (Figure 14).

#### 4.3.2.5. Evaluation de la réponse

Ne sont représentés dans cette situation que l'activité lors de l'essai juste (trait vert) ou faux (trait bleu).

Au niveau du striatum, on note une réponse positive beaucoup plus ample au cours des essais réussis que lors des essais ratés dans l'accumbens et le territoire limbique du striatum (Figure 15). Un schéma inverse est observé au niveau du territoire associatif et sensori-moteur avec une réponse retardée plus ample lors des essais ratés.

Au niveau du NST, on note une déflexion positive plus marquée à droite et ce d'autant plus que les essais sont des essais ratés (Figure 16). Un schéma inverse est observé au niveau du territoire associatif mais cet élément semble peu significatif.

#### 4.3.2.6. Pourcentage de réussite

Il s'agit de l'actualisation du pourcentage de réussite au cours de la tâche, donné à chaque essai.

Au niveau du noyau accumbens, on observe une nette différence entre les trois conditions avec une déflexion négative marquée après un essai faux et au contraire une déflexion positive (ou pas de déflexion) au cours des essais avec doute (Figure 17). Il est important de noter qu'au cours des essais avec doute, le sujet n'a pas perdu de points de pourcentage, contrairement à ce qui se passe dans les essais ratés. Au niveau du territoire limbique, on observe la même tendance pour les essais justes et faux mais de façon plus atténuée. Dans le territoire associatif on observe à l'inverse une déflexion positive plus ample et plus prolongée dans la situation de réponse fautive par rapport aux deux autres situations.

Au niveau du NST droit, on note une déflexion négative après les effets réussis et ratés mais pas lorsque le sujet a douté (Figure 18).

Présentation de la 1<sup>ère</sup> image  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

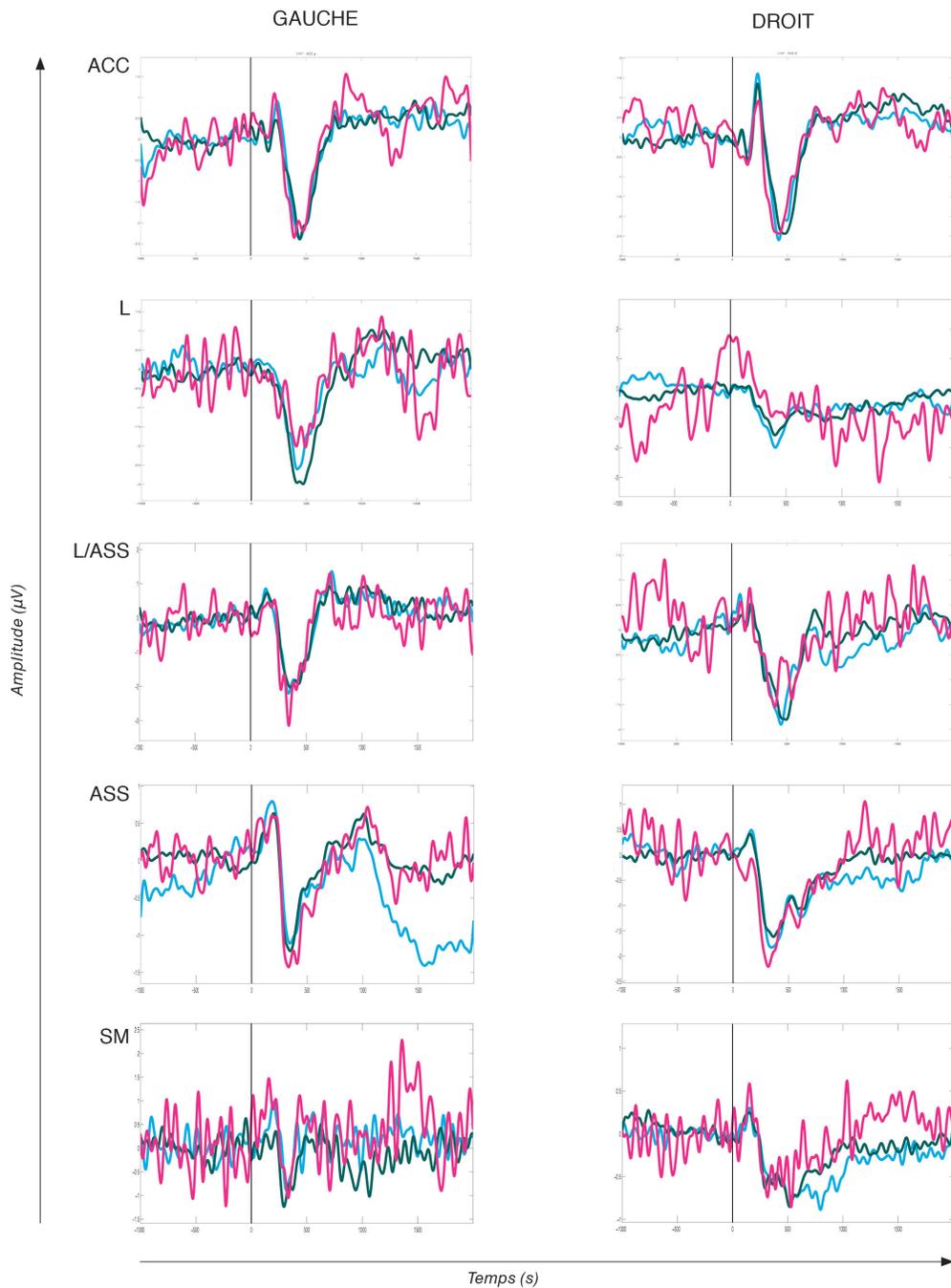


Figure 7. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1 seconde avant et 2 secondes après la présentation de la première image (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum. ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; ASS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

Présentation de la 1<sup>ère</sup> image  
NST

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

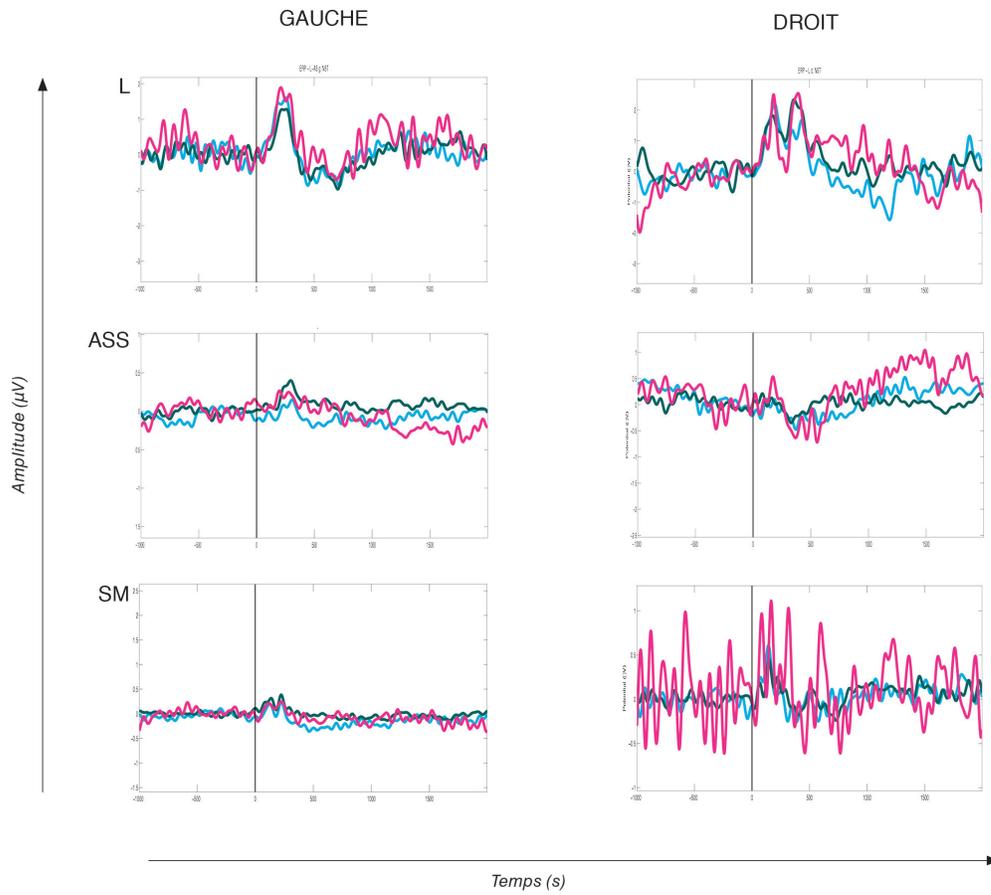


Figure 8. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1 seconde avant et 2 secondes après la présentation de la première image (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST ; AS = territoire associatif du NST ; SM = territoire sensori-moteur du NST

Présentation de la 2<sup>nd</sup>e image  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains



Figure 9. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1 seconde avant et 2 secondes après la présentation de la deuxième image (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum.  
ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; AS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

Présentation de la 2<sup>nd</sup>e image  
NST

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

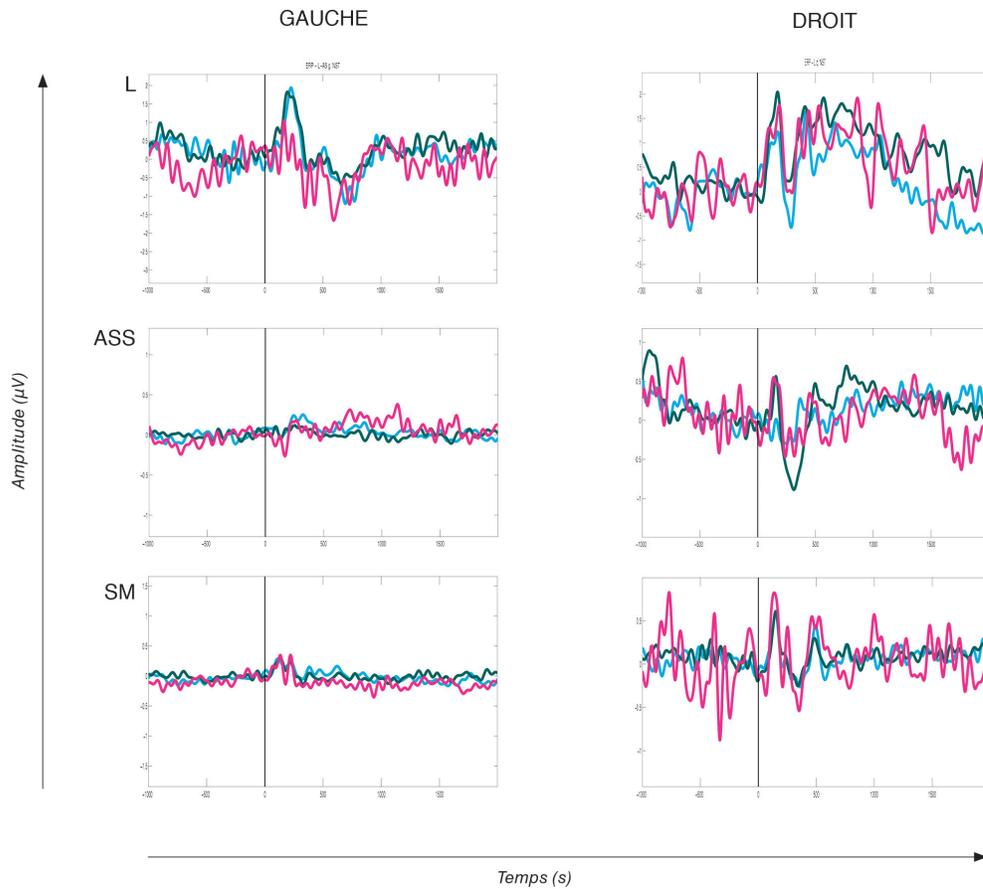


Figure 10. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1 seconde avant et 2 secondes après la présentation de la deuxième image (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST ; AS = territoire associatif du NST ; SM = territoire sensori-moteur du NST

Situation de choix  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

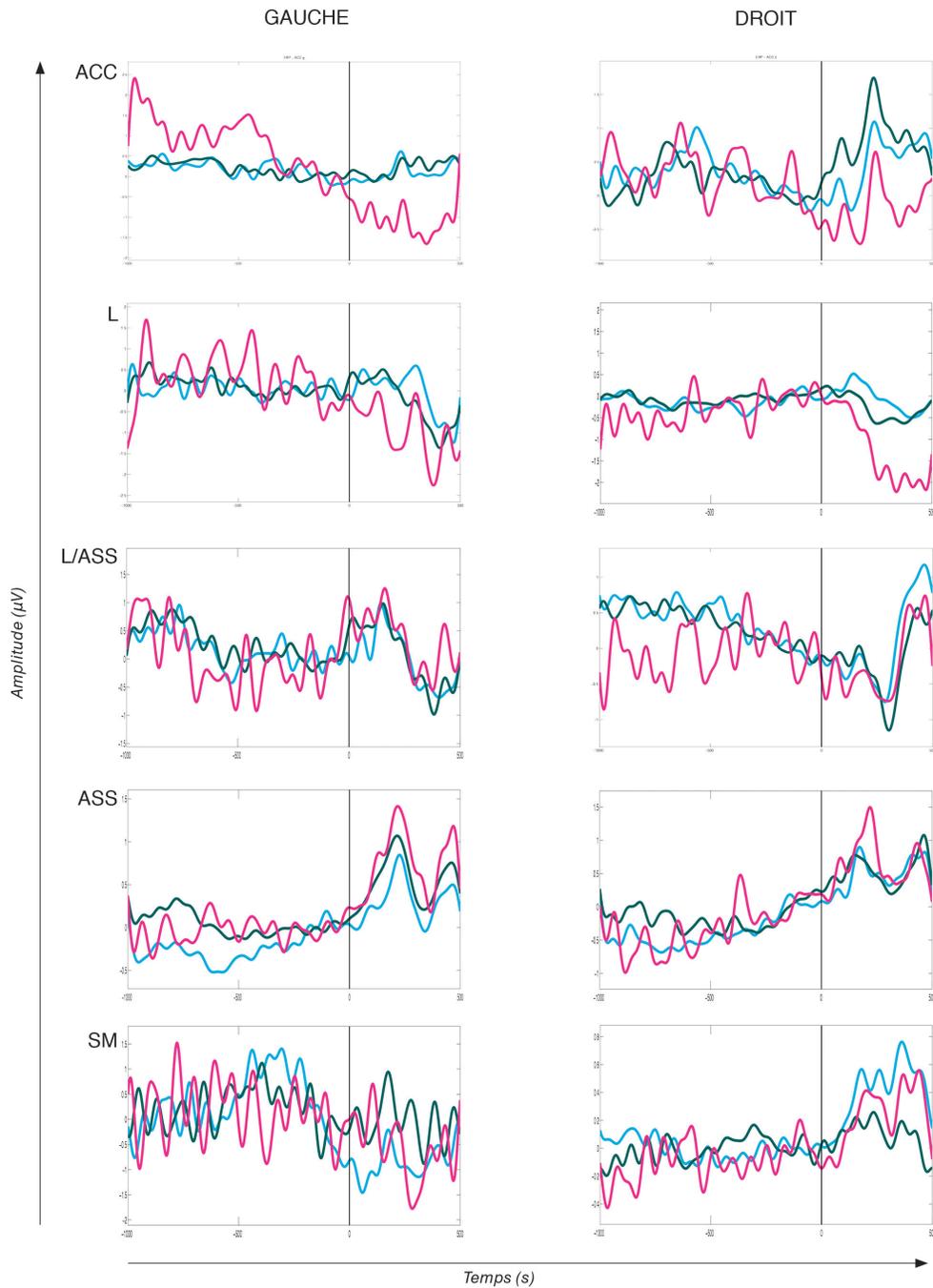


Figure 11. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1000 ms avant et 500 ms après la présentation de la question (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum.  
ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; ASS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

Situation de choix  
NST

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

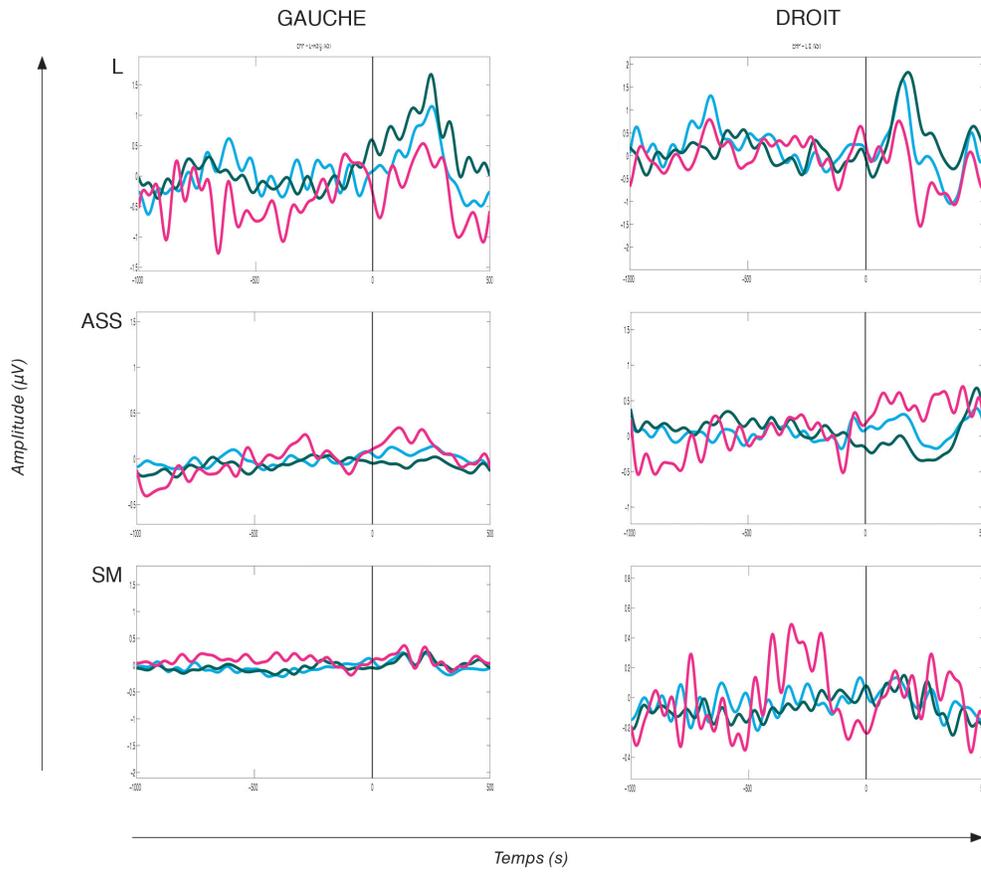


Figure 12. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 1000 ms avant et 500 ms après la présentation de la question (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST ; AS = territoire associatif du NST ; SM = territoire sensori-moteur du NST

**Début du mouvement**  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains



Figure 13. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après le début du mouvement (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum.  
ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; AS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

**Début du mouvement**  
NST

- Essais Justes
- Essais Faux
- Essais Incertains

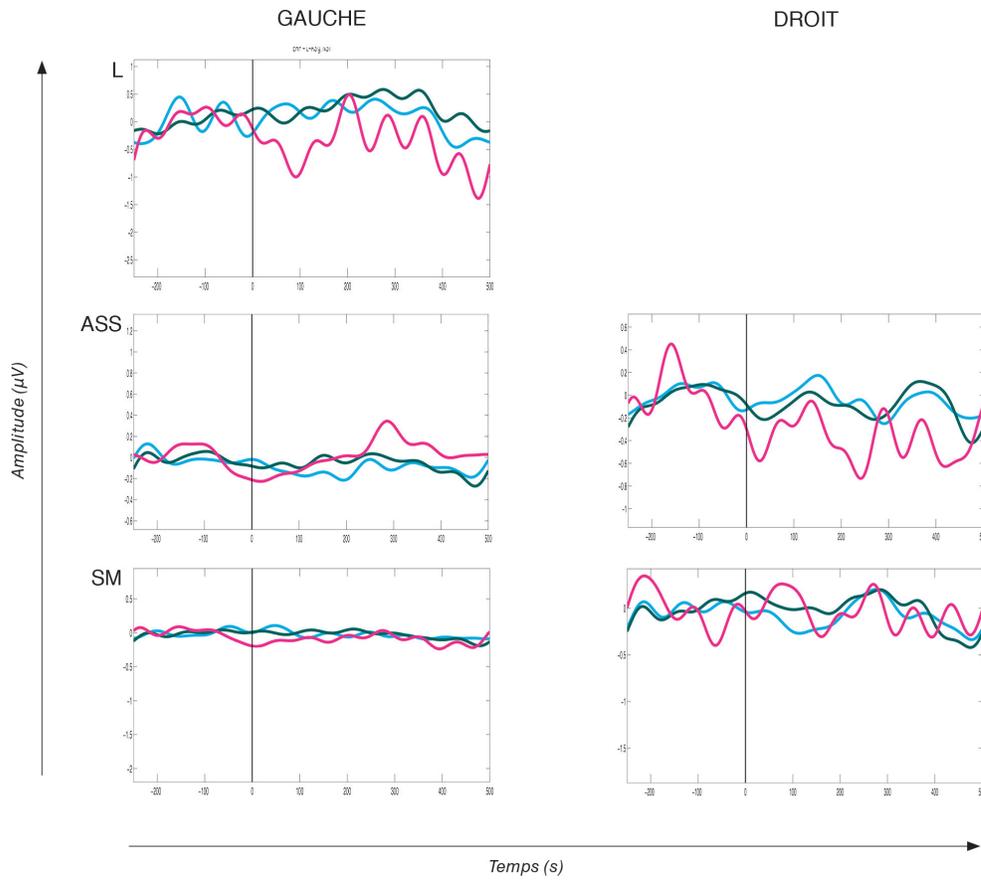


Figure 14. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après le début du mouvement (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST ; AS = territoire associatif du NST ; SM = territoire sensori-moteur du NST

Évaluation de la réponse  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux

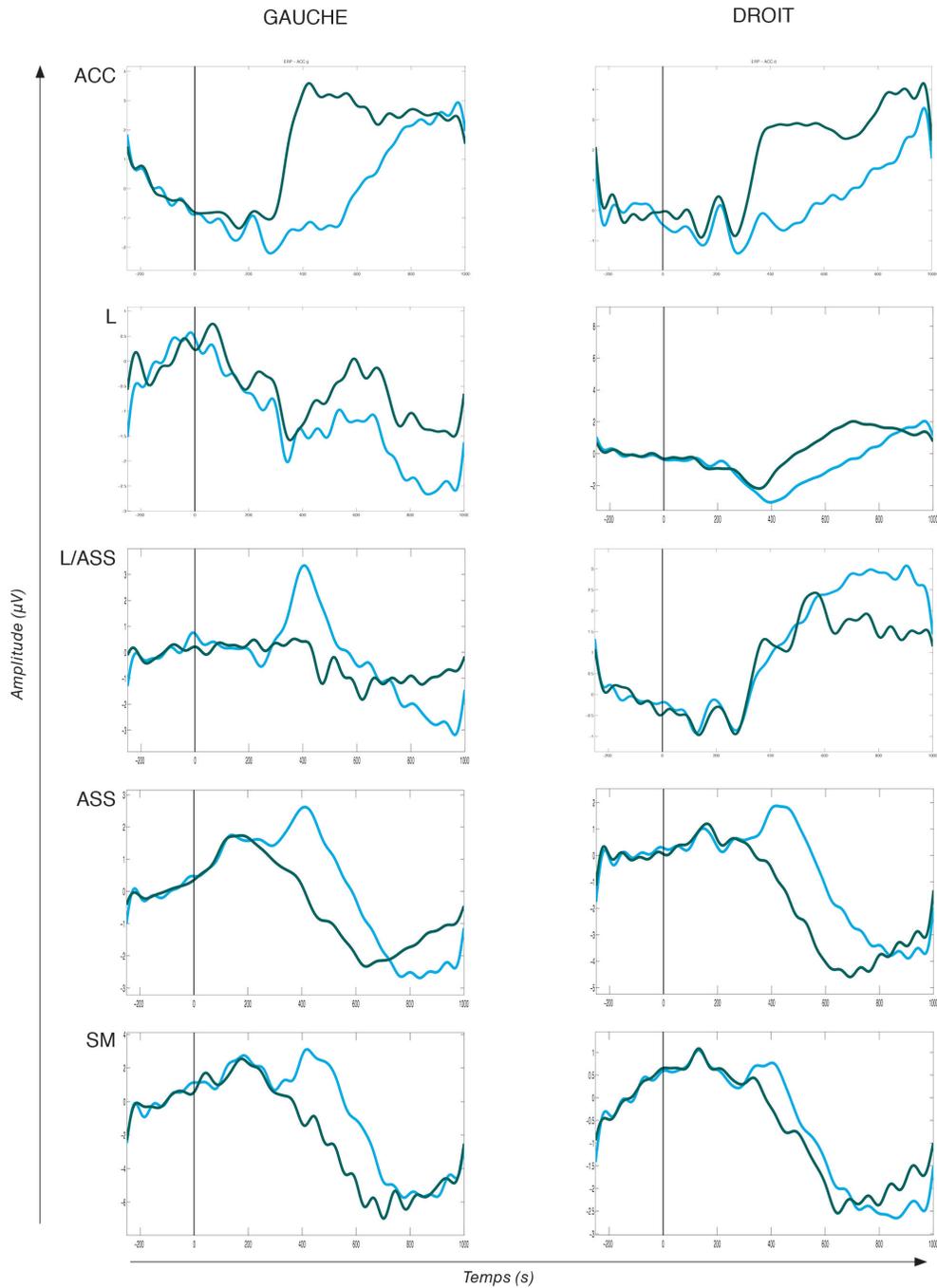


Figure 15. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après la présentation de l'évaluation de la réponse (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum.  
ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; ASS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

Évaluation de la réponse  
NST

— Essais Justes  
— Essais Faux

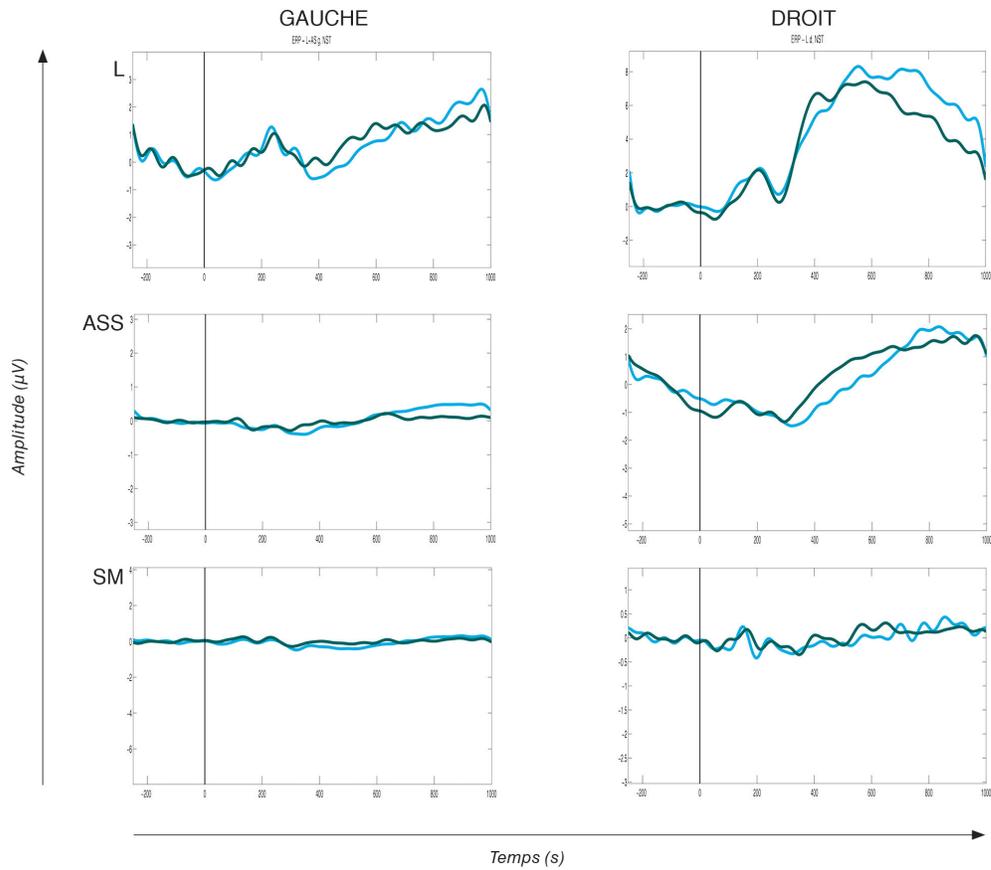


Figure 16. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après la présentation de l'évaluation de la réponse (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST ; AS = territoire associatif du NST ; SM = territoire sensori-moteur du NST

**Pourcentage de réussite**  
STRIATUM

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

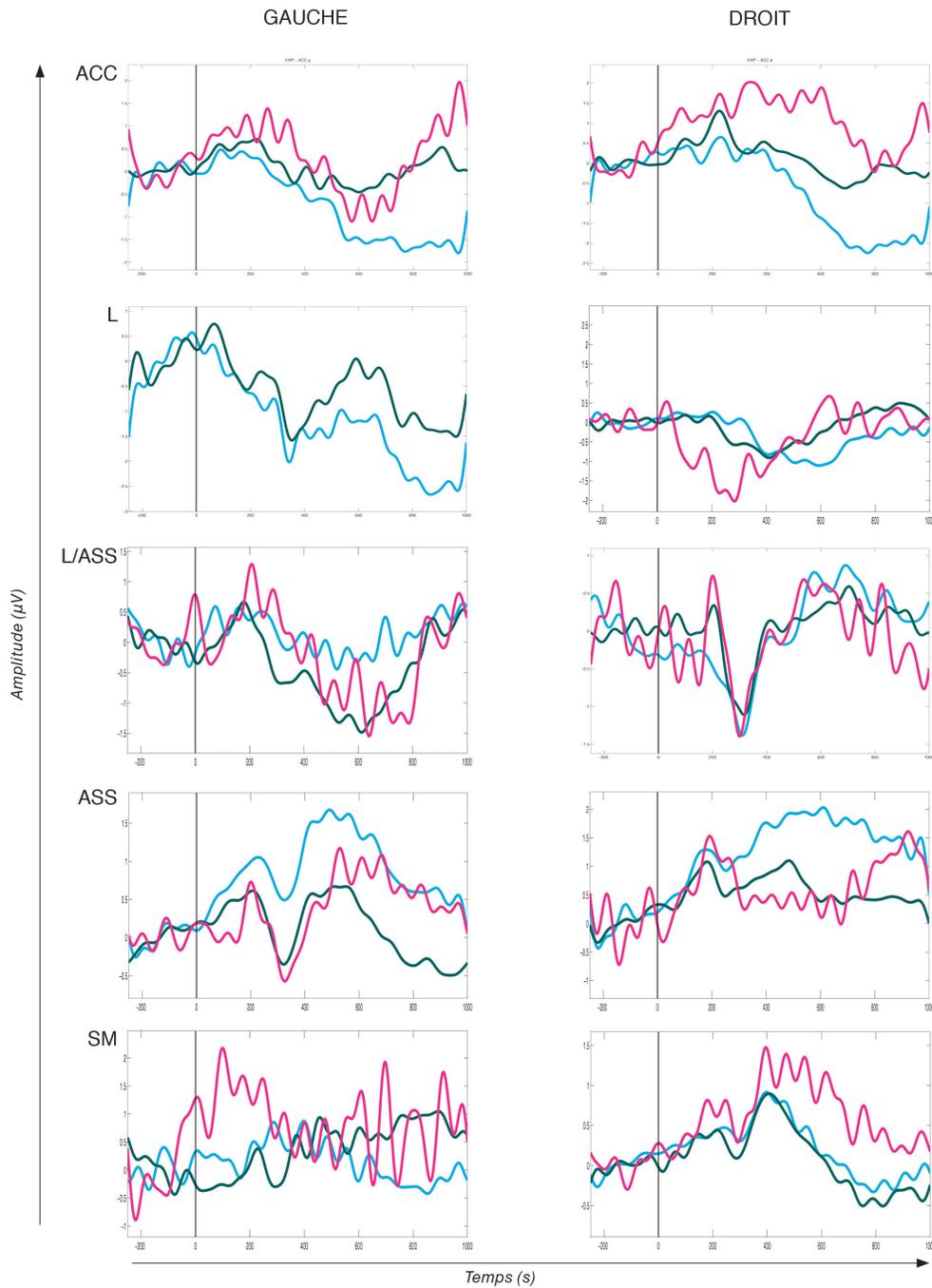


Figure 17. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après la présentation du pourcentage de réussite (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le Striatum.  
ACC = noyau accumbens ; L = territoire limbique du striatum ; L/ASS = limite entre territoire limbique et associatif ; AS = territoire associatif du striatum ; SM = territoire sensori-moteur du striatum

Pourcentage de réussite  
NST

— Essais Justes  
— Essais Faux  
— Essais Incertains

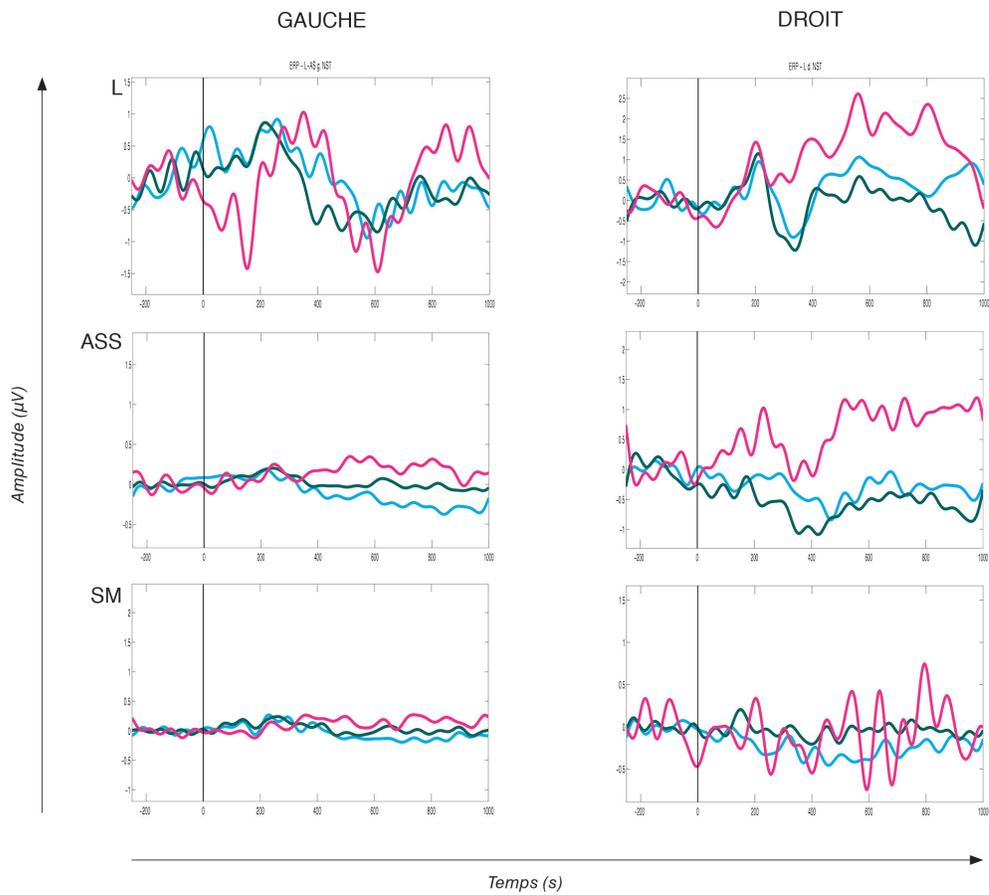


Figure 18. Potentiels évoqués au cours de la tâche d'incertitude 250 ms avant et 1000 ms après la présentation du pourcentage de réussite (trait noir vertical) chez les patients implantés dans le NST.  
L = territoire limbique du NST; AS = territoire associatif du NST; SM = territoire sensori-moteur du NST

## 5. DISCUSSION

Bien que les résultats présentés dans ce travail soient très préliminaires et nécessitent des analyses statistiques complémentaires, un certain nombre de données claires en ressortent.

1. Toutes les époques du paradigme activent les différentes régions du striatum associativo-limbique et ce de façon bilatérale.

2. Des modifications d'activité sont observées au niveau du SV surtout limbique, lors de la présentation des deux images, lors du choix, de l'évaluation des réponses et de l'affichage du pourcentage de réussite qui prédominent à droite

3. Dans les deux régions, le doute se traduit par des modifications d'activité différentes de celles observées au cours des essais réussis et ratés.

4. Au niveau du NST, ces différences sont également observées au moment de la phase d'évaluation et sont particulièrement importantes.

Sur le plan comportemental on note tout d'abord que le pourcentage de succès est assez faible chez les patients TOC (43%), en comparaison avec ceux de sujets contrôles (54% de succès) dans la même tâche <sup>85</sup>. Les patients semblent donc rencontrer des difficultés à réussir cette tâche particulièrement difficile. Cependant, le fait que ces tests soient réalisés en post-opératoire (dans les deux jours qui suivent la chirurgie) peut influencer ce résultat (fatigue, fluctuations de la vigilance). Paradoxalement, les sujets présentant un TOC, n'exprime pas plus souvent que les sujets témoins leur doute au cours de la tâche (10% des essais avec réponse incertaine). Cela peut s'expliquer par deux raisons. D'une part le doute en situation de vie quotidienne et en situation de test n'est pas le même. Très clairement dans le dernier cas, les patients ne semblent pas présenter de compulsions particulières en situation expérimentale en dehors de la phobie de la contamination pour certains d'entre eux (test réalisé avec des gants). Par ailleurs, on note, et c'est un résultat attendu, que les patients mettent un temps plus long à quitter le bouton de position de repos lors des essais avec doute.

## 5.1. Rôle des différentes régions du striatum dans le traitement des informations liées au doute

Le striatum associatif-limbique reçoit des informations issues d'une part des cortex préfrontaux associatifs à compétence cognitive (cortex préfrontal dorsolatéral, aire 24c du cortex cingulaire antérieur) mais également des cortex gérant des informations à forte connotation émotionnelle et motivationnelle (cortex orbito-frontal, aire 25 du cortex cingulaire antérieur)<sup>3</sup>.

Le premier résultat intéressant de ce travail est le fait de constater que chaque région du striatum modifie son activité en rapport avec la plupart des événements de la tâche. On peut donc penser que ces régions assurent un rôle de synthèse de l'information corticale à chaque étape du processus de prise de décision (analyse des images, choix, évaluation des performances) avec des réponses différentes en fonction des territoires et des situations. Seule la présentation de la première image, qui active l'ensemble des territoires, ne donne pas lieu à des modifications d'activité en fonction des conditions, ce qui est rassurant et valide la démarche expérimentale.

Les modifications d'activité au niveau du noyau accumbens sont particulièrement importantes lors de la présentation de la seconde image, du choix, de l'évaluation de la performance et de l'annonce du pourcentage de réussite. Au cours de la phase d'évaluation, la réponse positive qui suit l'annonce d'un essai réussi est beaucoup plus importante que celle observée après un essai raté. Lors de l'annonce du pourcentage de réussite, la réponse du potentiel évoqué devient positive en situation de doute alors qu'elle est négative lors des essais réussis ou ratés. Le noyau accumbens est surtout activé après un essai juste, ce qui correspond à une forme de récompense. Or on sait que la région ventrale du striatum intervient dans la sélection des informations pertinentes en lien avec l'obtention d'une récompense<sup>5</sup>. D'un autre côté, un pattern inverse est observé au niveau du striatum associatif avec des modifications d'activités plus marquées après une réponse fautive. Cet élément suggère que le striatum associatif pourrait être impliqué dans la détection des erreurs, en accord avec des données observées respectivement chez l'homme<sup>86</sup> et chez le singe<sup>87</sup>. Par ailleurs, le rôle du striatum ventral dans l'évaluation des performances pourrait expliquer que

l'activité du noyau accumbens soit influencée par l'état de doute (puisque la déflexion est plus marquée dans ce contexte) et par la réussite du sujet (puisque les réponses sont plus amples après les essais réussis). Or la stimulation de cette région limbique est efficace dans la réduction des symptômes obsessionnels et compulsifs<sup>76</sup>.

De façon générale, les modifications d'activités observées au niveau du territoire limbique du noyau caudé semblent assez proches de celle de l'accumbens.

## **5.2. Rôle des différentes régions du NST dans le traitement des informations liées au doute**

Les modifications d'activité apparaissent moins claires au niveau du noyau sous-thalamique et sont surtout marquées au niveau du territoire limbique. Elles se présentent souvent sous la forme d'une déflexion positive. Au moment de la présentation de la première et de la deuxième image on ne note pas de claire différence dans les situations au cours desquelles les sujets expriment un doute. On observe une déflexion positive au moment du choix avec des différences potentielles entre les situations mais difficile à affirmer à ce stade en l'absence d'analyses statistiques. Lors de la phase d'évaluation du paradigme, il semble exister un effet plus prolongé après un essai faux dans la territoire du NST limbique, ce qui pourrait suggérer une implication de cette région dans les processus d'évaluation comportementale et notamment dans celui des échecs. Cet élément est à confronter au rôle potentiel du NST dans les processus d'arrêt d'un comportement en cours (tâche de type «Stop-Go»).

Néanmoins, les modifications d'activité observées dans notre travail au niveau du NST sont moins claires et plus difficiles à interpréter que celles observées au niveau du striatum. Elles semblent se produire pendant la présentation des images, lors du choix et de l'exécution du mouvement. L'activité des neurones du NST serait donc plus tournée vers le contrôle de l'action (ou son inhibition) mais ces données sont à interpréter avec prudence.

Nos résultats en potentiels de champ obtenus dans le NST au cours de cette étude sont à comparer avec des données précédentes de notre équipe basées sur des enregistrements unitaires réalisés en pré-opératoire lors de l'exécution d'une tâche dite

de vérification<sup>55</sup>. Dans cette première étude, les neurones du NST présentait une augmentation d'activité lors des essais avec vérification comparativement aux essais sans vérification<sup>55</sup>. Des modifications d'activité polymodales (en rapport avec plusieurs événements de la tâche) étaient observées dans le territoire associatif. Cet élément est moins évident dans nos données mais nous retrouvons cependant des modifications d'activité à droite pour la plupart des items. Les modifications d'activité au cours des phases de choix et d'évaluation suggéraient que la modification d'activité des neurones du NST associative était prédictive du comportement de vérification en situation de doute. Ces données sont en accord avec l'observation d'une hyperactivité du NST lors de l'incertitude chez les patients souffrant de TOC en lien avec l'hyperactivité des boucles cortico-sous-corticales décrites en imagerie fonctionnelle<sup>88</sup>. Au total, à ce stade d'analyse, les modifications d'activité du NST en rapport doivent être analysées avec prudence.

### **5.3. Précautions méthodologiques à prendre en compte pour la poursuite des analyses.**

Il est important de rappeler que les données rapportées dans ce travail sont enregistrées chez des patients souffrant de TOC sévère. Nous ne disposons pas de sujet contrôle sain ou même souffrant d'une autre pathologie.

Les données ont été analysées en tenant compte de la localisation anatomique des couples de plots (exemples: 0 et 1 ou 2 et 3, ce qui correspond à une distance d'environ 1.5 mm). Ceci nous a amené à exclure des analyses un grand nombre de données, notamment au niveau du NST qui est une petite structure (positionnement dans la capsule interne, la zona incerta). Or, les LFP correspondent à l'activité d'une population de neurones et on sait qu'il existe une diffusion à distance de l'activité électrique (c'est d'ailleurs le principe du recueil de l'électroencéphalogramme). Ainsi, des modifications d'activité bipolaire enregistrées entre deux plots localisés anatomiquement au niveau de la capsule interne peuvent très bien traduire des changements d'activité au niveau d'un des territoires du NST. Il nous faudra donc ré-analyser les enregistrements électrophysiologiques concernant les données non prises

en compte, en considérant leur profil électrophysiologique et leur cohérence par rapport aux données moyennées.

Enfin une analyse statistique indispensable reste à mener. Elle est d'autant plus importante qu'il existe un déséquilibre entre le nombre d'essais réussis ou manqués (90%) et le nombre d'essais où le sujet exprime un doute dans son choix (10%). Il faudra donc utiliser une technique statistique qui prenne en compte ce phénomène (tests dits de permutation). Une ré-analyse des données anatomiques (cf supra) et une augmentation de la taille de l'échantillon de patients (5 patients supplémentaires prévus dont 2 déjà acquis mais non analysés) permettront d'augmenter la sensibilité des analyses.

Il faudra également réaliser en parallèle une analyse systématique des données de LFP et de temps fréquence, en prenant en compte tous les items du paradigme, ce qui n'a pas été fait pour l'instant. Il est vraisemblable que ce type d'analyse va nous apporter des renseignements complémentaires. A titre d'exemple, voici le résultat d'une analyse sur des données collectées au niveau du striatum limbique droit lors de la présentation du choix. On peut voir que le spectre des modifications d'activité est clairement différent entre les situation essais justes (J), essais faux (F) et essais pour lesquels le sujet exprime un doute (JSP).

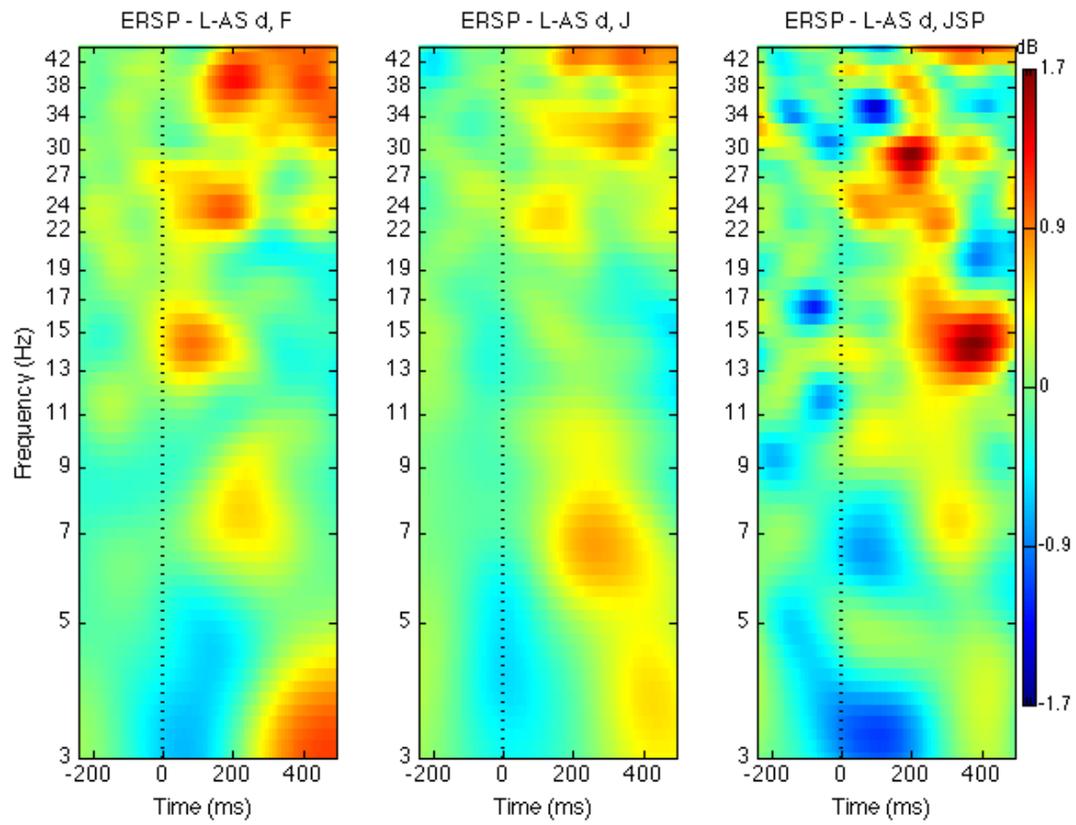


Figure 19. Analyse en temps-fréquence de l'activité en potentiels de champs en situation de choix au niveau du Striatum limbique droit.

## 6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les données présentées dans ce travail restent préliminaires mais montrent sans ambiguïté que les différents territoires des ganglions de la base analysés (striatum et noyau sous-thalamique) modifient leur activité lors de la présentation des événements du paradigme expérimental. De plus, pour certains d'entre eux, notamment au niveau du striatum, l'activité neuronale semble être influencée par l'état de doute que le sujet exprime de façon explicite. Ces résultats sont donc encourageants et doivent être approfondis. Ils confirment que ces deux structures sous-corticales sont impliquées dans la physiopathologie du TOC comme le suggèrent les données d'imagerie fonctionnelle (cf. supra). Le fait que les modifications d'activité liées au doute soient moins claires au niveau du noyau sous-thalamique est un résultat surprenant au vu des données de la littérature tant sur le plan clinique<sup>7</sup> qu'électrophysiologiques<sup>53,55</sup>. Nous n'avons pas à ce stade d'explication simple à proposer mais il faut que ces résultats soient confortés sur le plan statistique avant d'envisager une explication physiologique.

Il faudra ensuite corrélérer les données électrophysiologiques avec les résultats de la stimulation cérébrale profonde dans les mêmes cibles afin d'étudier le caractère prédictif des données électrophysiologiques sur l'efficacité thérapeutique, comme nous l'avons fait dans une étude précédente<sup>53</sup>.

Des analyses complémentaires peuvent être menées. Par exemple, il serait intéressant de refaire passer le test aux mêmes patients après un an de stimulation cérébrale continue afin de voir si cette dernière modifie les performances des sujets. A l'avenir, le design du test pourrait être modifié de façon à favoriser le nombre d'essais avec doute.

Enfin, le développement des interfaces cerveau-machine (système de stimulation permettant d'enregistrer en chronique et de stimuler en boucle fermée) devrait permettre à l'avenir de suivre l'évolution électrophysiologique parallèlement à l'évolution clinique.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2002;17 Suppl 3:S15–21.
2. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):254–8.
3. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995 Jan;20(1):91–127.
4. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaard V, Graybiel AM. Building neural representations of habits. *Science.* 1999 Nov 26;286(5445):1745–9.
5. Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W. Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol.* 2001 Jun;85(6):2477–89.
6. Mallet L, Mesnage V, Houeto J-L, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet Lond Engl.* 2002 Oct 26;360(9342):1302–4.
7. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2121–34.
8. Zaghoul KA, Weidemann CT, Lega BC, Jaggi JL, Baltuch GH, Kahana MJ. Neuronal activity in the human subthalamic nucleus encodes decision conflict during action selection. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2012 Feb 15;32(7):2453–60.
9. Marceglia S, Fumagalli M, Priori A. What neurophysiological recordings tell us about cognitive and behavioral functions of the human subthalamic nucleus. *Expert Rev Neurother.* 2011 Jan;11(1):139–49.
10. Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc.* 2006 Oct;19(8):1120–36.
11. Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci.* 2013 Aug;16(8):1118–24.
12. Baunez C, Yelnik J, Mallet L. Six questions on the subthalamic nucleus: lessons from animal models and from stimulated patients. *Neuroscience.* 2011 Dec 15;198:193–204.
13. Péron J, Frühholz S, Vérin M, Grandjean D. Subthalamic nucleus: a key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Mar;37(3):358–73.
14. Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology.* 2008 May 20;70(21):1991–5.
15. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Nov;46(11):1012–6.
16. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Nov;46(11):1006–11.
17. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Dec;45(12):1094–9.
18. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* 2010 Jan;15(1):53–63.
19. Rasmussen SA, Tsuang MT. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1984 Nov;45(11):450–7.
20. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1992 Apr;53 Suppl:4–10.

21. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997 Jul;154(7):911–7.
22. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008 Dec;165(12):1532–42.
23. Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb;56(2):121–7.
24. Hollander E, Kwon JH, Stein DJ, Broatch J, Rowland CT, Himelein CA. Obsessive-compulsive and spectrum disorders: overview and quality of life issues. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 8:3–6.
25. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry*. 1994 Oct;55 Suppl:15–27; discussion 28–32.
26. Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):38–44.
27. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb;72(3):195–221.
28. Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 1;65(1):75–83.
29. Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2009 Nov;195(5):393–402.
30. Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2008 Sep;33(5):405–12.
31. Harrison BJ, Soriano-Mas C, Pujol J, Ortiz H, López-Solà M, Hernández-Ribas R, et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Nov;66(11):1189–200.
32. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 15;132(1):69–79.
33. Eng GK, Sim K, Chen S-HA. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May;52:233–57.
34. Kuskowski MA, Malone SM, Kim SW, Dysken MW, Okaya AJ, Christensen KJ. Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1993 Mar 15;33(6):423–30.
35. Molina V, Montz R, Pérez-Castejón MJ, Martín-Loeches M, Carreras JL, Calcedo A, et al. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. *Neuropsychobiology*. 1995;32(3):139–48.
36. Simpson HB, Tenke CE, Towey JB, Liebowitz MR, Bruder GE. Symptom provocation alters behavioral ratings and brain electrical activity in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychiatry Res*. 2000 Aug 21;95(2):149–55.
37. Towey J, Bruder G, Tenke C, Leite P, DeCaria C, Friedman D, et al. Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 1993 Nov;49(2):167–81.
38. Morault PM, Bourgeois M, Laville J, Bensch C, Paty J. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1997 Jul 1;42(1):46–56.

39. Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, et al. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1990 Jul 15;28(2):92–8.
40. Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A, Rubia FJ. Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res*. 2001 Feb 14;101(1):75–81.
41. Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Jun;78(6):447–55.
42. Endrass T, Ullsperger M. Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Oct;46 Pt 1:124–38.
43. Liu Y, Hanna GL, Carrasco M, Gehring WJ, Fitzgerald KD. Altered relationship between electrophysiological response to errors and gray matter volumes in an extended network for error-processing in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2014 Apr;35(4):1143–53.
44. Carrasco M, Harbin SM, Nienhuis JK, Fitzgerald KD, Gehring WJ, Hanna GL. Increased error-related brain activity in youth with obsessive-compulsive disorder and unaffected siblings. *Depress Anxiety*. 2013 Jan;30(1):39–46.
45. Endrass T, Riesel A, Kathmann N, Buhlmann U. Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *J Abnorm Psychol*. 2014 Nov;123(4):705–14.
46. Kopřivová J, Congedo M, Horáček J, Praško J, Raszka M, Brunovský M, et al. EEG source analysis in obsessive-compulsive disorder. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2011 Sep;122(9):1735–43.
47. Lagemann T, Rentzsch J, Montag C, Gallinat J, Jockers-Scherübl M, Winter C, et al. Early orbitofrontal hyperactivation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012 Jun 30;202(3):257–63.
48. Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, Cuny E, Rotgé J-Y, Rougier A, et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):557–62.
49. Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. Functional properties of monkey caudate neurons. III. Activities related to expectation of target and reward. *J Neurophysiol*. 1989 Apr;61(4):814–32.
50. Fawcett AP, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD. Eye movement-related responses of neurons in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*. 2005 Apr;162(3):357–65.
51. Williams D, Kühn A, Kupsch A, Tijssen M, van Bruggen G, Speelman H, et al. The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci*. 2005 Jan;21(1):249–58.
52. Gale JT, Shields DC, Jain FA, Amirnovin R, Eskandar EN. Subthalamic nucleus discharge patterns during movement in the normal monkey and Parkinsonian patient. *Brain Res*. 2009 Mar 13;1260:15–23.
53. Welter M-L, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, Bardinet E, Coste J, Piallat B, et al. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry*. 2011 May 3;1:e5.
54. Rotge JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, et al. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;117(6):465–73.
55. Burbaud P, Clair A-H, Langbour N, Fernandez-Vidal S, Goillandeau M, Michelet T, et al. Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain*. 2013 Jan 1;136(1):304–17.

56. Gdowski MJ, Miller LE, Parrish T, Nenonene EK, Houk JC. Context dependency in the globus pallidus internal segment during targeted arm movements. *J Neurophysiol*. 2001 Feb;85(2):998–1004.
57. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep;49(9):681–9.
58. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;(35):26–37.
59. Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. [Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder]. *L'Encephale*. 2007 Apr;33(2):203–10.
60. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res*. 2002 Jun;43(2):111–7.
61. Mink JW. Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Adv Neurol*. 2006;99:89–98.
62. Bastin J, Polosan M, Piallat B, Krack P, Bougerol T, Chabardès S, et al. Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms: two case reports. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2014 Nov;60:145–50.
63. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*. 2008 Jul 18;321(5887):421–2.
64. Endrass T, Klawohn J, Schuster F, Kathmann N. Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. *Neuropsychologia*. 2008;46(7):1877–87.
65. Jaafari N, Rachid F, Rotge J-Y, Polosan M, El-Hage W, Belin D, et al. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2012 Mar;13(3):164–77.
66. Lee Y-J, Koo B-H, Seo W-S, Kim H-G, Kim J-Y, Cheon E-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2017 Jul 4;
67. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 May;30(3):400–12.
68. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344–6.
69. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*. 1993 Apr 1;5(4):382–9.
70. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet Lond Engl*. 1999 Oct 30;354(9189):1526.
71. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. 2004 Oct;101(4):682–6.
72. Tass PA, Klosterkötter J, Schneider F, Lenartz D, Koulousakis A, Sturm V. Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2003 Jul;28 Suppl 1:S27–34.

73. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albucher RC, Harrigan M, Taylor SF, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 1;57(5):510–6.
74. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan;15(1):64–79.
75. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*. 2007 Jan 15;34(2):618–38.
76. Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge J-Y, et al. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. 2009 Oct;111(4):775–9.
77. Insel TR. Phenomenology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990 Feb;51 Suppl:4–8; discussion 9.
78. Rotge J-Y, Langbour N, Dilharreguy B, Bordessoulles M, Guehl D, Bioulac B, et al. Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2015 Jan;62:1–10.
79. Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Apr;6(4):285–96.
80. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2005 Nov;116(11):2510–9.
81. Llorens A, Trébuchon A, Riès S, Liégeois-Chauvel C, Alario F-X. How familiarization and repetition modulate the picture naming network. *Brain Lang*. 2014 Jun;133:47–58.
82. Llorens A, Trébuchon A, Liégeois-Chauvel C, Alario F-X. Intra-cranial recordings of brain activity during language production. *Front Psychol*. 2011;2:375.
83. Trébuchon A, Démonet J-F, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Ventral and dorsal pathways of speech perception: an intracerebral ERP study. *Brain Lang*. 2013 Nov;127(2):273–83.
84. Liégeois-Chauvel C, Bénar C, Krieg J, Delbé C, Chauvel P, Giusiano B, et al. How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: a single case study. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2014 Nov;60:82–93.
85. Lambrecq V, Rotge J-Y, Jaafari N, Aouizerate B, Langbour N, Bioulac B, et al. Differential role of visuospatial working memory in the propensity toward uncertainty in patients with obsessive-compulsive disorder and in healthy subjects. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2113–24.
86. Robinson OJ, Overstreet C, Charney DR, Vytal K, Grillon C. Stress increases aversive prediction error signal in the ventral striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 5;110(10):4129–33.
87. Apicella P, Ravel S, Deffains M, Legallet E. The role of striatal tonically active neurons in reward prediction error signaling during instrumental task performance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011 Jan 26;31(4):1507–15.
88. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 1;68(11):1016–22.

## 8. ANNEXES

### LISTE DES CATÉGORIES « OBSESSIONS-COMPULSIONS » CHECK LIST DE YALE-BROWN (Hantouche, Lancrenon, Encéphale 1996)

Vous trouverez une liste des obsessions et des compulsions communément observées. Veuillez marquer en mettant une X dans la case correspondante à chaque item en précisant si le symptôme est présent actuellement (durant le dernier mois) (colonne A) **et/ou** a été présent dans le passé (colonne P).

Par exemple :

	P	A
1- Préoccupé à l'idée d'être malade à cause d'une contamination	X	X
2- Préoccupation liée aux maladies	X	
3- Préoccupation ou dégoût liés aux déchets		X

<b>I- CATEGORIES MIXTES</b>		
<b>- PEURS DES CONTAMINATIONS ET DES MALADIES</b>	P	A
1- Préoccupé à l'idée d'être malade à cause d'une contamination		
2- Préoccupation liée aux maladies		
3- Préoccupation ou dégoût liés aux déchets ou aux sécrétions corporelles (urine, selles, salive)		
4- Préoccupation excessive liée aux éléments contaminants dans l'environnement (amiante, radiations, déchets toxiques)		
5- Préoccupation liée à la saleté ou aux microbes		
6- Préoccupé à l'idée de communiquer une maladie aux autres		
7- Préoccupé simplement par le malaise ressenti à la suite d'une contamination		
8- Mesures excessives pour éviter ou supprimer le contact avec des éléments contaminants		
<b>- COMPULSIONS DE LAVAGE - NETTOYAGE</b>	P	A
9- Soins corporels ritualisés ou excessifs (douche, bains, brossage des dents)		
10- Lavages des mains ritualisé ou excessif		
11- Nettoyage d'objets appartenant à la maison ou non		
12- Autres mesures pour éviter ou supprimer le contact avec des éléments contaminants		
<b>- OBSESSIONS PHOBIQUES</b>		
13- Préoccupation liée aux substances ou résidus collants		
14- Préoccupation excessive à l'égard des animaux (insectes)		
15- Préoccupation excessive liée aux éléments touchant la maison (détergents, solvants)		
<b>- OBSESSIONS SOMATIQUES</b>	P	A
16- Préoccupation excessive liée à une partie du corps ou à son apparence		
17- Vérifications en rapport avec les obsessions somatiques		

<b>II- CATEGORIES A DOMINANCE OBSESSIONNELLE</b>		
<b>- OBSESSIONS AGRESSIVES</b>	P	A
18- Peur de blesser d'autres personnes par négligence (par exemple, provoquer ou subir un accident de la voie publique)		
19- Peur que quelque chose d'autre de terrible puisse arriver par sa faute (par exemple, le feu, un cambriolage)		
20- Peur de faire du mal aux autres		
21- Images de violence ou d'horreur		
22- Mesures excessives pour éviter (cochez avec X ce qui convient)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• de se faire du mal _____ ;</li> <li>• de faire du mal aux autres _____ ;</li> <li>• des conséquences catastrophiques _____</li> </ul>		
<b>- PEURS DES CATASTROPHES</b>	P	A
23- Peur de se faire du mal		
24- Vérifier que rien ne risque de faire du tort à soi-même		
25- Vérifier que rien ne risque de faire du tort aux autres		
26- Vérifier que rien de catastrophique n'est / ne va arrivé(er)		
<b>- OBSESSIONS SEXUELLES</b>	P	A
27- Pensées, images ou impulsions perverses ou interdites		
28- Comportement sexuel envers les autres		
29- Contenu ayant trait à l'homosexualité		
30- Contenu ayant trait à des enfants ou à l'inceste		
<b>- OBSESSIONS RELIGIEUSES</b>	P	A
31- Préoccupation liée aux sacrilèges ou aux blasphèmes		
32- Peur de laisser échapper des obscénités ou des insultes		
33- Préoccupation excessive liée au bien/mal, ou la moralité		
<b>- OBSESSIONS IMPULSIVES</b>	P	A
34- Peur d'agir sous une impulsion non voulue		
35- Peur de voler des choses		
<b>- SUPERSTITIONS ET PENSEES MAGIQUES</b>	P	A
36- Peurs superstitieuses		
37- Accompagnées d'une pensée magique (préoccupé qu'un malheur puisse toucher un être cher si des choses ne sont pas d'une manière bien précise)		
38- Attribution de significations spéciales aux couleurs		
39- Nombres porte bonheur ou malheur		
40- Comportements superstitieux		
41- Rituels mentaux (autres que vérifier ou compter)		
<b>- OBSESSIONS PARASITES</b>	P	A
42- Images parasites (neutres)		
43- Sons, mots, musiques parasites (dénoués de sens)		

<b>III- CATEGORIES A DOMINANCE COMPULSIVE</b>		
<b>- AMASSAGE</b>	P	A
44- A distinguer des collections ou ceux ayant une valeur sentimentale ou monétaire, liée à une pulsion d'amasser		
45- Incapacité de jeter - perdre quelque chose de précieux		
46- lire soigneusement du courrier sans valeur, empiler les vieux journaux, trier les ordures, collecter des objets sans valeur...		
47- Besoins excessifs de faire des listes		
48- Comportements alimentaires ritualisés		
<b>- VERIFICATIONS COMPULSIVES</b>	P	A
49-Vérifier portes, serrures, cuisinière, appareils ménagers, frein...		
50- Vérifier l'absence d'erreur		
51- Relecture ou réécriture		
<b>- ORDRE-SYMETRIE-COMPTAGE</b>	P	A
52- Obsessions de symétrie – exactitude - ordre		
53- Compulsions de compter		
54- Compulsions d'ordre et de rangement		
<b>- REPETITIONS COMPULSIVES</b>	P	A
55- Arrachement répété des cheveux, cils, sourcils, poils		
56- Rituels impliquant un clignement d'yeux ou un regard fixe		
57- Besoin de toucher, tapoter ou frotter		
58- Répétition d'activités (sortir/entrer, se lever, s'asseoir...)		
<b>- PRECISION - PERFECTIONISME</b>	P	A
59- Peur de ne pas dire exactement ce qu'il faut		
60- Peur de dire certaines choses		
61- Besoin de savoir ou de se souvenir		
62- Peur de faire quelque chose d'autre qui met dans l'embarras		
63- Peur de perdre des choses		
64- Besoin de dire, de demander, de confesser		
<b>- AUTO-MUTILATION REPETITIVE</b>	P	A
65- Comportements d'automutilation répétitive		

<b>IV- CATEGORIES DIVERSES</b>		
<b>- LENTEUR OBSESSIONNELLE-COMPULSIVE</b>	P	A
66- Passer trop de temps pour terminer la toilette matinale		
67- Passer trop de temps pour s'habiller le matin		
68- Etre souvent en retard du fait d'être incapable de tout terminer à temps		
69- Etre souvent en retard au travail à cause d'une lenteur excessive		
70- Perdre beaucoup de temps pour plier et accrocher ses habits		
71- Suivre méticuleusement un ordre presque parfait pour des activités même banales		
<b>- AUTRES TYPES D'OBSESSIONS OU DE COMPULSIONS</b>	P	A
72- .....		
73- .....		

## ÉCHELLE YALE-BROWN SUR LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

Les questions 1 à 5 ont trait à vos obsessions.

Les obsessions sont des idées, des images ou des impulsions qui s'insinuent dans votre esprit contre votre gré en dépit de vos efforts pour leur résister. Elles ont habituellement comme thèmes la violence, la menace et le danger. Des obsessions courantes sont une peur excessive de la contamination, un pressentiment récurrent de danger, un souci exagéré d'ordre ou de symétrie, une minutie extrême ou la peur de perdre des choses importantes.

Répondez à chacune des questions en inscrivant le chiffre approprié dans la case adjacente.

### 1. Temps accaparé par les pensées obsédantes

Vos pensées obsédantes occupent quelle partie de votre temps?

0 = aucune

1 = moins de 1 heure par jour/occasionnelles

2 = entre 1 et 3 heures par jour/fréquentes

3 = entre 3 et 8 heures par jour/très fréquentes

4 = plus de 8 heures par jour/presque constantes

### 2. Interférence causée par les pensées obsédantes

À quel point vos pensées obsédantes nuisent-elles à votre travail, à vos études ou aux autres activités importantes de votre vie? Y a-t-il des choses que vous ne faites pas à cause de vos obsessions?

0 = aucune interférence

1 = nuisent un peu à mes activités sociales ou autres, mais ne m'empêchent pas de fonctionner

2 = nuisent sans aucun doute à mes activités sociales ou professionnelles, mais j'arrive quand même à fonctionner

3 = nuisent considérablement à ma vie sociale ou à mon travail

4 = m'empêchent de fonctionner

### 3. Détresse occasionnée par les pensées obsédantes

Vos pensées obsédantes vous dérangent-elles?

0 = pas du tout

1 = un peu

2 = à un niveau tolérable

3 = énormément

4 = je me sens presque constamment dans un état de détresse invalidante

### 4. Résistance opposée aux obsessions

Quels efforts faites-vous pour résister à vos pensées obsédantes? Essayez-vous de ne pas en tenir compte ou de les chasser de votre esprit?

0 = j'essaie toujours de leur résister

1 = j'essaie de leur résister la plupart du temps

2 = je fais certains efforts pour leur résister

3 = je cède à toutes mes obsessions sans essayer de les dominer, mais un peu à contrecœur

4 = je cède complètement et volontiers à toutes mes obsessions

#### 5. Degré d'emprise sur les pensées obsédantes

Quelle emprise avez-vous sur vos pensées obsédantes? À quel point réussissez-vous à refréner ou à détourner votre attention de vos obsessions? Pouvez-vous les chasser de votre esprit?

0 = je les maîtrise complètement

1 = j'arrive généralement à les refréner ou à les détourner avec des efforts et de la concentration

2 = j'arrive parfois à les refréner ou à les détourner

3 = j'arrive rarement et avec peine à les refréner ou à les chasser de mon esprit

4 = je n'ai aucune emprise sur mes obsessions, j'arrive rarement à détourner mon attention même momentanément

Les 5 questions suivantes se rapportent à vos comportements compulsifs

Les compulsions sont des actes que le sujet est poussé à accomplir pour atténuer son angoisse ou son malaise. Ces actes prennent souvent la forme de comportements répétitifs, réglés et intentionnels appelés rituels. L'acte lui-même peut sembler approprié mais il devient un rituel quand il est accompli à l'excès.

Des exemples de compulsions sont des rituels de lavage ou de désinfection, de vérifications interminables, des répétitions incessantes, le besoin de constamment ranger ou redresser des objets et le collectionnisme. Certains rituels sont d'ordre intellectuel, par exemple ressasser toujours les mêmes choses.

#### 6. Temps accaparé par les comportements compulsifs

Quelle partie de votre temps passez-vous à accomplir des actes compulsifs? Combien de temps supplémentaire (par rapport à la plupart des gens) vous faut-il pour effectuer vos activités journalières à cause de vos rituels? Quelle est la fréquence de vos rituels?

0 = aucune

1 = moins de 1 heure par jour/occasionnels

2 = entre 1 et 3 heures par jour/fréquents

3 = entre 3 et 8 heures par jour/très fréquents

4 = plus de 8 heures par jour/presque constants (trop nombreux pour les compter)

#### 7. Interférence causée par les comportements compulsifs

À quel point vos comportements compulsifs nuisent-ils à votre travail, à vos études ou aux autres activités importantes de votre vie? Y a-t-il des choses que vous ne faites pas à cause de vos compulsions?

0 = aucune interférence

1 = nuisent un peu à mes activités sociales ou autres, mais ne m'empêchent pas de fonctionner normalement

2 = nuisent sans aucun doute à mes activités sociales ou professionnelles, mais j'arrive quand même à fonctionner

3 = nuisent considérablement à vie sociale ou à mon travail

4 = m'empêchent de fonctionner

#### 8. Détresse occasionnée par les comportements compulsifs

Comment vous sentiriez-vous si on vous empêchait de donner libre cours à vos compulsions? Est-ce que cela vous angoisserait?

0 = je ne me sentirais nullement angoissé(e)

1 = je me sentirais un peu angoissé(e)

2 = je me sentirais angoissé(e) mais à un niveau tolérable

3 = je me sentirais très angoissé(e)

4 = je me sentirais extrêmement angoissé(e) au point d'être incapable de fonctionner

#### 9. Résistance opposée aux compulsions

Quels efforts faites-vous pour résister à vos compulsions?

0 = j'essaie toujours de leur résister

1 = j'essaie de leur résister la plupart du temps

2 = je fais certains efforts pour leur résister

3 = je cède à presque toutes mes compulsions sans essayer de les dominer, mais un peu à contrecœur

4 = je cède complètement et volontiers à toutes mes compulsions

#### 10. Degré d'emprise sur les compulsions

Quelle emprise avez-vous sur vos compulsions? À quel point vous sentez-vous contraint(e) d'accomplir un acte compulsif?

0 = je les maîtrise complètement

1 = je me sens poussé(e) à accomplir un acte compulsif mais j'arrive généralement à me dominer

2 = je ressens une forte envie d'accomplir un acte compulsif mais j'arrive à me dominer avec beaucoup d'efforts

3 = j'éprouve un besoin pressant d'accomplir un acte compulsif, j'arrive seulement à en retarder l'accomplissement et avec peine

4 = j'éprouve un besoin irrésistible d'accomplir un acte compulsif, je n'ai aucune emprise sur mes compulsions, j'arrive rarement à me retenir ne serait-ce que quelques instants

## COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS DE L'ÉCHELLE YALE-BROWN SUR LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

0 à 7 : normal

8 à 15 : TOC léger

16 à 23 : TOC modéré

24 à 31 : TOC sévère

32 à 40 : TOC très sévère

L'échelle Yale-Brown sur le Trouble obsessionnel-compulsif doit être utilisée dans un contexte avant tout clinique et les chiffres ci-dessus ne constituent que des repères permettant de mieux se situer pour ceux qui sont moins familiers avec cette échelle de mesure.

## **Le Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Je remercie tous les membres du jury qui me font l'honneur de juger cette thèse:

A Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate, vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Nemat Jaafari, je vous remercie d'avoir accepté ce travail de relecture en tant que rapporteur. Je vous remercie également de faire le déplacement depuis Poitiers pour me faire l'honneur de faire parti du jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Cuny, pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Dominique Guehl, d'avoir grandement participé à ce travail et d'avoir accepté de faire parti du jury. Merci pour votre gentillesse, disponibilité, pédagogie et amitié. Permettez moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration.

A Monsieur le Professeur Pierre Burbaud, d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre très grande implication dans ce travail, que je n'aurais pu réaliser sans votre aide. Travailler à vos côtés est un honneur et un grand plaisir. Permettez moi de vous exprimer toute mon estime et ma reconnaissance.

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans l'expertise du Docteur Nicolas Langbour qui a joué un rôle déterminant à toutes les étapes de ce travail, tant dans l'élaboration du paradigme que pour l'analyse des données électrophysiologiques. Je lui adresse donc ma sincère reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté.

Je remercie Monsieur Olivier Branchard, coordonnateur d'études cliniques, pour m'avoir fourni (très rapidement) les données démographiques des patients STOC2.

Je tiens à remercier tous les investigateurs du réseaux STOC2 qui ont participé à ce projet dont l'investigateur principal est le Professeur Emmanuel CUNY : Pr B Aouizerate, Dr O Doumy, Pr P Burbaud, Pr D Guehl, Dr F Caire, Pr B Millet, Dr J Yelnik Dr, ML Welter, Dr C Karachi, Pr P Cornu, Dr N Baup, Pr MO Krebs, Dr M Mann, Pr B Devaux, Pr N Jaafari, Dr N Lafay, Dr I Wassouf, Dr G. Harika-Germaneau, Pr JL Houeto, Pr B Bataille, Dr P Cam, Pr M Saoud, Dr E Poulet, Dr J Eche, Dr R Bation, Dr S Thobois, Dr G Serra, Dr C Laurencin, Pr M Guenot, Dr B Giordana, Dr M Benoit, Dr M Borg, Dr D Fontaine, Pr C Arbus,

Dr A Yroni, Dr M Simonetta-Moreau, Dr C Brefel-Courbon, Dr F Ory, Pr O Rascol, Dr P Chaynes, Pr D Drapier, Pr M Verin, Dr C Haegelen, Pr M Polosan, Pr P Krack, Pr S Chabardes, Pr C Lançon, Dr J Farisse, Dr C Fajula, Dr A Eusebio, Dr T Witjas, Dr R Richieri, Pr J Régis, Dr J-P Borius, Pr PM Llorca, Dr I Chereau-Boudet, Pr F Durif, Dr AR Marques, Pr JJ Lemaire.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagné et formé à la médecine et la neurologie pendant cet internat : Monsieur le Professeur Igor Sibon, Monsieur le Professeur Bruno Brochet, Madame le Docteur Cécile Marchal, Monsieur le Professeur Wassilios Meissner, Monsieur le Professeur François Tison, Monsieur le Professeur Gwendal Le Masson.

Merci à toutes les équipes médicales et para-médicales avec qui j'ai eu la chance de travailler. Particulièrement l'équipe du service de Neurologie de l'hôpital de Bayonne avec qui j'ai le plaisir de retourner travailler.

Mes remerciements vous également à ma famille :

Mes parents qui m'ont apporté tout ce dont un fils a besoin : une enfance heureuse, de l'affection, des valeurs, un soutien inconditionnel et deux frères. Merci de m'avoir donné le goût de la médecine. Et surtout merci de m'avoir appris à aimer l'océan et les voyages. Je vous aime.

Mes frères, Xavier et François. Chaque moment passé avec vous est précieux. Il me tarde qu'on soit voisins !

Aux tantes, à Emma et aux grands parents pour tous ces bons moments en famille.

Un énorme merci à mes amis pour tout le bonheur qu'ils m'apportent. Il n'y a rien de plus beau que l'esprit d'équipe.

A ce groupe de lanceurs de saucisses, les mecs les plus drôles du monde à mes yeux.

A Thomas, mon vieux pote de toujours. Je ne vais pas faire de liste, on a tout partagé ensemble. Tu as toujours été un moteur pour moi, je te dois beaucoup. Il nous reste encore des milliards de choses à découvrir et partager ensemble.

A Jean-Paul, mi hermano, tu sais à quel point j'apprécie nos grandes discussions. Merci de me rendre tous les jours un peu moins inculte. Ta réussite me rend très fier de toi.

A Raphouze, l'homme le plus populaire de Bordeaux. Ce n'est pas pour rien, tu es le mec le plus généreux, dévoué, attentionné et drôle de ta génération. Je te dois mes étés d'étudiants, merci pour ça et pour tous les bons moments et les périodes plus difficiles qu'on a traversé ensemble.

A Alexandre, tu me manques vieux frère. On a vécu un monton d'aventures ensemble ! N'oublie pas de revenir nous voir, en tout cas moi je n'oublierai pas de venir ! Et surtout cuidate.

A Emmanuel, t'es un mec en or brut, original, créatif, généreux et surtout un grand saucissonneur. Tu m'as appris qu'on ne juge personne sur la première impression et des milliers d'autres choses par la suite.  
A Francky, Boubou, Gillou, Willou, Patou, KB, je ne vous vois pas assez souvent, mais je vous aime tout autant.

A Ugo, mon deuxième petit frère. Tu sais toute l'affection que j'ai pour toi. J'aurais toujours autant de plaisir de partager une session de surf, de pêche ou un barbecue avec toi !

A Felix, Despe, Bruno, Bastien les vieux copains que je vois pas assez souvent.

A Fred, je n'aurais pu rêver mieux comme premier semestre et c'est en grande partie grâce à notre rencontre. C'est aussi grâce (ou à cause) de toi que je fréquente certains affreux, merci.

A Gaspi, Capi, Benji, Maxou. Les bières sont toujours meilleures quand je les partage avec vous.

A Caroline et Raphaëlle les meufs les plus cools du monde.

A Laure, pour ces belles années passées ensemble.

A vous tous que j'ai eu la chance de rencontrer sur Bordeaux, Pau ou Bayonne : Nam, Julien, Charlie, Sebastien, Christelle, Clémence, Alex F, Olivia, Laura, Pierre U., Pierre L., Alex Soso, Arnaud, Apoena, Otta, Salman, Noumer, etc...

A tous les copains toulousains que j'ai toujours autant de plaisir à revoir : les Bonkers, Marine, Fanny, Thomas, Eléonore, Marion, Benjamine, Claire, Yann, Simon, Vince, Miarisoa...

A la famille Ducouret, ma famille polynésienne.

A mes co-internes et chefs de cliniques avec qui j'ai eu plaisir à bosser : Idoia, Ben, Antoine D, Sylvain, Antoine S, Arnaud, Lucas, Antoine G, Jérôme, Christophe, Alix, Bertrand, Estelle, Talal, Michel, Cyrielle.

A Céline, pour les nombreuses heures passées sur les jolies courbes de cette thèse et pour la relecture. Merci pour ton soutien moral pendant ces deux durs mois d'été indien.

## RESUME

Le traitement chirurgical des formes sévères et résistantes de TOC est réalisé par la modulation sélective des boucles cortico-sous-corticales à compétence associative et limbique. Actuellement, il existe plusieurs cibles potentielles pour la stimulation cérébrale profonde dans le TOC résistant dont la portion limbique du NST et le striatum ventral (région associative de la tête du noyau caudé).

Pour étudier les aspects physiopathologiques de l'incertitude, nous avons enregistré les potentiels de champs locaux du NST et du SV, au cours de la tâche d'incertitude, chez des patients souffrant de TOC et implantés dans ces cibles à visée thérapeutique.

Nous avons inclus 18 patients souffrant de TOC sévère participant à l'étude STOC2. Les données électrophysiologiques de 9 patients implantés au niveau du NST et de 9 patients implantés dans le SV ont pu être analysées. Nous avons analysé au total 6019 essais dont 4234 essais certains (70%) avec 2680 (63%) d'essais certains justes et 1554 (37%) essais certains faux. 626 essais incertains (10%). Des modifications d'activité en rapport avec un événement de la tâche ont été notées dans 59/60 (99%) des situations au sein du striatum et dans 29/35 (83%) dans le NST.

Nous avons pu observer que toutes les époques du paradigme activent les différentes régions du striatum associativo- limbique et ce de façon bilatérale. Des modifications d'activité sont observées au niveau du striatum ventral, surtout limbique, lors de la présentation des deux images, lors du choix, de l'évaluation des réponses et de l'affichage du pourcentage de réussite qui prédominent à droite. Au niveau du NST, ces différences sont également observées au moment de la phase d'évaluation et sont particulièrement importantes. Dans les deux régions, le doute se traduit par des modifications d'activité différentes de celles observées au cours des essais réussis et ratés.

Les données présentées dans ce travail sont préliminaires mais montrent sans ambiguïté que les différents territoires des ganglions de la base analysés (striatum et noyau sous-thalamique) modifient leur activité lors de la présentation des événements du paradigme expérimental.

Titre en anglais : The role of basal ganglia in uncertainty's pathophysiology : Electrophysiological study in patients with obsessive-compulsive disorder

Discipline : Neurologie

Mots clés: trouble obsessionnel-compulsif, incertitude, potentiel de champ local, noyau sous-thalamique, striatum.

Université de Bordeaux, 146 Rue Léo Saignat, 33000 Bordeaux.