



HAL
open science

Étude du sens d'agentivité dans la dystonie myoclonique

Clément Tarrano

► **To cite this version:**

Clément Tarrano. Étude du sens d'agentivité dans la dystonie myoclonique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02465022

HAL Id: dumas-02465022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02465022>

Submitted on 3 Feb 2020

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 03/09/2019

par

M TARRANO Clément

Né (e) le 31/12/1989 à THONON LES BAINS (Haute-Savoie)

TITRE DE LA THÈSE :

**Étude du sens d'agentivité dans la dystonie
myoclonique.**

Président : Monsieur le Professeur DEFER Gilles

Membres : Madame le Docteur WORBE Yulia

Madame le Docteur THIRIEZ Claire

Monsieur le Professeur FLAMAND ROZE Emmanuel

Directrice de thèse : Dr WORBE Yulia

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie

M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier le Dr Yulia Worbe pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour m'avoir encadré tout au long de la réalisation de ce travail et de manière plus générale, de m'avoir donné cette appétence pour la recherche dans les neurosciences.

Je remercie le Dr Claire Thiriez d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour tous les conseils et les connaissances que tu m'as donné et ta bienveillance dans le cadre de ma formation sans quoi rien n'aurait été possible.

Je remercie le Pr Emmanuel Flamand-Roze pour sa présence au sein de mon jury de thèse, pour son soutien, ses nombreux conseils et son enseignement. Merci également pour ta confiance.

Merci au Pr Defer d'avoir accepté d'être mon président de jury. Merci pour tout ce que j'ai appris grâce à lui durant mon internat, son aide et sa disponibilité.

Je tiens à remercier toutes les équipes avec qui j'ai travaillé durant mon internat. L'équipe de neurologie du CHU de Caen avec qui j'ai beaucoup appris au contact de personnes remarquables que je n'oublierais pas. Je remercie le Pr Marie Vidailhet et toute son équipe qui m'ont énormément apporté tout au long de mon master et de mon semestre à Paris. Je les remercie encore pour leur accueil si chaleureux et leur confiance en m'adoptant au sein de cette famille en tant que chef de clinique. Je remercie également les équipes de gériatrie du CHU de Caen, de neurologie de Cherbourg et de Saint Lo pour ces très agréables semestres à leurs côtés.

Lucie, du fond du cœur je t'aime et je n'ai pas de formule pour te dire à quel point je te remercie pour ton soutien, ta patience et ton amour durant toutes ces années. Que la route soit encore longue à tes côtés !

Un immense merci à mes parents, qui m'ont soutenu dans mes choix et dans toutes ces étapes en m'offrant toujours le meilleur d'eux faisant de moi une priorité. Je vous aime. Je remercie également toute ma famille qui m'a accompagné jusque-là, dans un environnement qui m'a permis de réussir.

Merci à tous mes amis : Renaud pour ton soutien et ta solide amitié depuis tous ce temps, Carotte qui t'es lancé dans l'aventure Normande avec moi à bord de la ZX et pour tous ces supers moments de colloc (zbréré) ! A Maxime (Tuuuu !!!) qui restera toujours un ami, merci pour tous ces fous-rires et ton aptitude à te renouveler pour nous faire découvrir différentes facettes du mot « insupportable ». Je remercie aussi tous les amis de Grenoble : Yann, Machine, Brut', Céd', Pouchon, Asticot, Fedoch, Natacha, Lisa, Noémie, Marion pour votre amitié forte malgré la distance et les années. Merci à toutes personnes remarquables que j'ai rencontré durant mon internat : Lucie S, Sarah, Alexis, Thomas, Elsa, Juliette, Alix, Pierre, Mathieu, Romain, Christel, Sébastien, Alice, Darjon/Jean-Chaaarles !

Abréviations

JTP : Jonction temporo-parietale

DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral

SMA : supplementary motor area

GABA : gamma-aminobutyric acid

SGCE : sarcoglycan epsilon

ICM : institut du cerveau et de la moelle épinière

CPP : comité de protection des personnes

FSIQ : Full scale intelligence quotient

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

fNART : french National Adult Reading Test

MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview

BDI : Beck depression inventory

UMRS : Unified Myoclonus Rating Scale

BFM : Fahn-Marsden Scale

IRM: imagerie par résonance magnétique

TR : temps de repetition

TE : temps d'écho

TI : temps d'inversion

VBM : voxel based morphometry

ROI: region of interest

MNI: Montreal Neurological Institute

AAL : automated anatomical labeling

Tableaux et figures

Figure 1 Modèle du comparateur selon Haggard, 2017

Figure 2 Modèle du intégratif selon Synofzik, 2008

Figure 3 Circuit possible du sens d'agentivité selon Haggard, 2012

Figure 4 Circuit du modèle direct cérébelleux

Figure 5 Interface de la tâche « Magic »

Figure 6 Interface de la tâche « Libet »

Figure 7 Score composite d'agentivité dans la tâche « Magic » par condition expérimentale

Figure 8 Corrélations significatives entre les résultats de l'analyse en Voxel-based morphometry et du $\Delta\text{Jo}_{L,ag}$

Figure 9 Schéma récapitulatif du réseau d'agentivité

Tableau 1 Données démographiques et cliniques

Tableau 2 Performance dans la tâche « Magic » par condition expérimentale

Tableau 3 Résultats de l'analyse en voxel-based morphometry

Table des matières

1. Introduction.....	1
1. Cadre théorique de l'agentivité.....	1
1.1.1. Définition	1
1.1.2. Le modèle du comparateur.....	1
1.1.3. Le modèle de la reconstruction cognitive	2
1.1.4. Cadre théorique actuel intégratif	2
1.2. Études expérimentales de l'agentivité.....	4
1.3. Corrélats cérébraux de l'agentivité	4
1.3.1. Le réseau d'agentivité	4
1.3.2. Le modèle direct.....	6
1.4. L'agentivité en physiopathologie des troubles neurologiques et psychiatriques	7
1.5. L'agentivité dans la dystonie	9
1.5.1. Les syndromes dystoniques.....	9
1.5.2. Nouveaux concepts physiopathologiques et agentivité	11
1.6. Hypothèses et objectifs	12
1.6.1. Hypothèses	12
1.6.2. Objectifs	13
2. Matériel et Méthodes.....	14
2.1. Schéma de l'étude et population	14
2.2. Données cliniques	14
2.3. Tâches d'agentivité.....	15
2.3.1. Tâche d'agentivité explicite « Magic »	15
2.3.2. Tâche d'agentivité implicite de Libet.....	17
2.4. Acquisition, prétraitement et analyse des données d'imagerie	18
2.4.1. Acquisition des données.....	18
2.4.2. Définition et analyse des régions d'intérêt	19
2.5. Analyses statistiques	20
3. Résultats.....	21
3.1. Données démographiques et cliniques.....	21
3.2. Résultats des tâches d'agentivité	23
3.2.1. Tâche d'agentivité explicite « Magic »	23
3.2.2. Tâche d'agentivité implicite de Libet.....	25
3.3. Substrats neuraux de l'agentivité dans le myoclonus dystonia	25
4. Discussion.....	28
4.1. Validité de l'étude - Limites	28
4.1.1. Validité.....	28
4.1.2. Points forts	28
4.1.3. Limites	29
4.2. Discussion des résultats	30
4.2.1. Rappel des principaux résultats.....	30
4.2.2. Interprétation des résultats	30
5. Conclusion.....	34
6. Bibliographie.....	35

1. Introduction

1. Cadre théorique de l'agentivité

1.1.1. Définition

Le sens d'agentivité est défini comme l'expérience d'initier et contrôler ses propres actions ainsi que leurs conséquences sur le monde extérieur (1). Ce phénomène englobe toutes les étapes de l'intention d'agir, du choix de l'action et de sa préparation jusqu'à sa réalisation et l'évaluation de son résultat (2).

Le sens d'agentivité (« sens of agency ») est propre à l'action volontaire et est le produit d'un traitement cognitif évaluant la causalité de l'action en amont de sa réalisation et son contrôle lorsque celle-ci est réalisée (3). Il est notamment à distinguer du sentiment d'appropriation de l'action (« sens of ownership ») qui n'est que le simple reflet des retours somatosensoriels accompagnant les mouvements y compris involontaires permettant d'attribuer le mouvement comme étant réalisé par son corps (2).

Ce phénomène est largement implicite lorsque l'environnement est contrôlé de manière fluente mais peut devenir conscient lorsqu'une perturbation intervient. En sciences cognitives, plusieurs modèles ont été proposés pour appréhender cette notion. Initialement, deux modèles opposés ont été proposés : celui du « comparateur » et celui de la « reconstruction cognitive » (4).

1.1.2. Le modèle du comparateur

Selon le modèle du comparateur (Figure 1), une action volontaire est motivée par l'obtention d'un état désiré. Un modèle dit « inverse » permet de sélectionner la commande motrice la plus à-même de mener à cet état. Le modèle dit « direct » traite une copie (dite « copie efférente ») de cette commande motrice pour en prédire de manière prospective les conséquences sensorielles.

Cette prédiction est par la suite comparée rétrospectivement à l'action avec les retours sensoriels réels. L'attribution d'agentivité se fait lorsque l'état sensoriel obtenu est en adéquation avec la prédiction.

Dans le cas contraire, un signal d'erreur est transmis au modèle inverse qui doit recalculer la commande motrice (2,4,5).

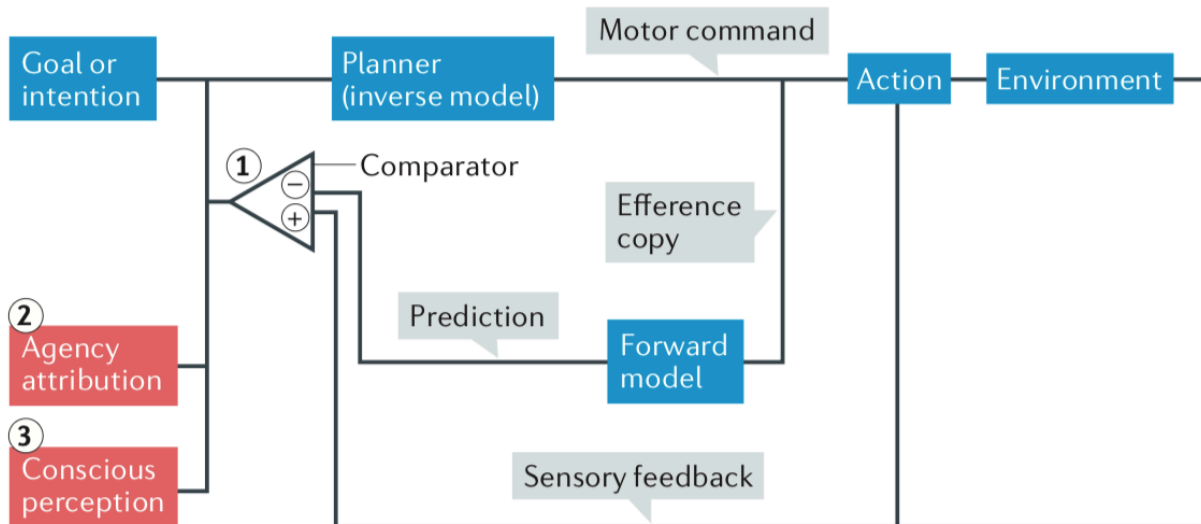


Figure 1 Modèle du comparateur selon Haggard, 2017 (2)

1.1.3. Le modèle de la reconstruction cognitive

Le modèle de la reconstruction cognitive est une autre approche du sens d'agentivité qui, à l'inverse du comparateur, minimise l'importance de la commande motrice.

Il repose sur un processus métacognitif, soit une capacité à réfléchir et juger son propre comportement et ses propres pensées (6), mesuré dans différentes tâches cognitives par la confiance en ce jugement et soutenu par un vaste réseau corticale (7). Ce modèle suggère que l'agentivité est avant tout un processus métacognitif par lequel l'attribution de l'action est inférée rétrospectivement lorsque l'état obtenu est en adéquation avec l'état désiré (4).

1.1.4. Cadre théorique actuel intégratif

Des évidences en faveur de ces deux approches ont par la suite permis de développer des modèles plus complexes tels que le modèle intégratif (Figure 2) proposé par Synofzik (5).

Selon ce modèle, il existe un premier bas-niveau d'agentivité, largement subconscient et non-conceptuel dit « sentiment d'agentivité ». Celui-ci est établi par l'intégration d'indices internes (assimilables au comparateur) tels que la comparaison entre la prédiction sensorielle calculée à partir de la copie éfférente et les retours proprioceptifs. Sont également intégrés à ce niveau des indices sensoriels externes tels que les retours visuels. En cas de congruences entre ces différents indices, l'expérience de l'action s'accompagne d'un sentiment d'harmonie dans l'exécution du processus. En cas de conflit, le message d'erreur génère à l'inverse un sentiment aspécifique que quelque chose ne va pas.

Ces informations perceptuelles sont par la suite soumises à un traitement métacognitif interprétatif. Ce processus de plus haut niveau est à l'inverse conceptuel et conscient. Il est appelé « jugement d'agentivité » et se fonde sur l'analyse intégrative des éléments contextuels et des croyances personnelles.

Cette approche intégrative joint des processus « bottom-up » perceptuels et « top-down » métacognitifs qui peuvent être modélisés par des approches Bayésiennes selon lesquelles le sens d'agentivité va être généré dans le cerveau à partir de la fiabilité des indices sensoriels mathématiquement quantifiée et intégrée avec nos croyances (8).

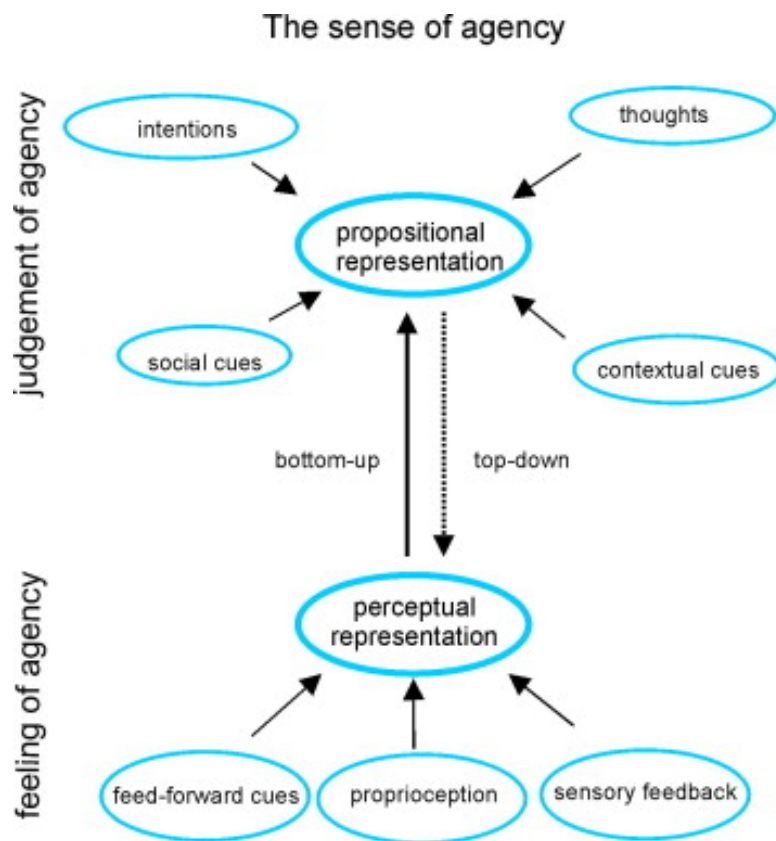


Figure 2 Modèle du intégratif selon Synofzik, 2008 (5)

1.2. Études expérimentales de l'agentivité

Le sens d'agentivité peut être étudié selon deux aspects. Le premier est une approche explicite où le sujet donne un jugement sur son sentiment de causalité de l'action (9).

L'autre manière d'étudier l'agentivité est l'approche implicite. Elle se base sur des mesures psychométriques objectives décrites comme reflétant le sens d'agentivité. Les paradigmes les plus classiques utilisent un biais dans l'évaluation subjective du moment de survenue d'une action volontaire et de son intention qui se retrouvent temporellement attirés (tâche de Libet). Cet effet existe aussi entre l'action et son effet, ce paradigme est alors nommé « liage intentionnel » (10).

Plusieurs auteurs ont mis en évidence à travers divers paradigmes combinant une approche simultanée implicite et explicite une mauvaise corrélation entre les deux modalités d'étude de l'agentivité (9,11). En effet, une hypothèse est que le liage intentionnel reposerait essentiellement sur les mécanismes de bas niveau d'agentivité. Ceux-ci impliquent des processus prédictifs liés à l'apprentissage associatif entre les actions et leurs effets et renvoie au modèle du comparateur (10,11). La production du jugement d'agentivité combine également des éléments prédictifs mais repose aussi plus largement sur des mécanismes inférentiels. A ce niveau, les processus métacognitifs interprétatifs permettent d'inférer rétrospectivement, en se basant sur les indices contextuels sur la causalité de l'action, même lorsque l'état obtenu n'était pas prédictible (5).

Le modèle intégratif permet de rendre compte du caractère dissociable de ces deux approches mais explique un certain degré d'influence que peuvent avoir chacune de ces mesures l'une sur l'autre (11).

1.3. Corrélats cérébraux de l'agentivité

1.3.1. Le réseau d'agentivité

Le réseau qui sous-tend le sens d'agentivité a également été étudié en neurosciences et partiellement compris grâce aux travaux réalisés en neuroimagerie et en électrophysiologie.

Ce processus de haut niveau est décrit comme associé à plusieurs aires corticales dont la structure clé est le gyrus angulaire situé au sein de la jonction temporo-pariétale (JTP) (2,12). De nombreuses études mesurant surtout l'agentivité sur une modalité explicite ont mise en évidence une activation spécifique de cette région en situation de violation d'agentivité lorsque les feedbacks sensoriels ne correspondent pas à ceux attendus par l'action autogénérée (13–17). De même, des expériences d'inhibition de cette région par stimulation magnétique transcranienne montrent une réduction du sens d'agentivité (12,18).

Une hypothèse est que cette structure aurait un rôle de carrefour recevant des informations des aires sensorielles mais aussi des signaux provenant du lobe frontal (Figure 3).

La Pre-SMA est impliquée dans la préparation de l'action et est décrite comme pouvant avoir un rôle dans l'élaboration des signaux prédictifs participant au sens d'agentivité (19,20). Il est également connu qu'une stimulation de cette structure donne un sentiment de mouvement imminent (21). Plusieurs études sont en faveur de l'idée selon laquelle la pre-SMA établirait une copie efférente de l'action (22,23). Cette copie efférente serait ensuite soumise au traitement du modèle direct qui établirait une prédiction des conséquences de l'action. Les corrélats de ce modèle direct seront abordés dans le chapitre 1.3.2.

Ces informations prospectives proviendraient également du cortex préfrontal latéral incluant le dorso-latéral (DLPFC) d'où les signaux volitionnels de sélection (donc en amont de l'action elle-même) et d'initiation de l'action proviendraient (2,12,24). Enfin les études dans le domaine de l'agentivité montre un rôle particulièrement consistant du DLPFC et de la pre-SMA dans les processus d'attention sur l'intention d'agir (25–27) en faveur d'un rôle primordial de ces structures sur la genèse d'informations prospectives en amont de l'action.

Selon cette hypothèse ce gyrus angulaire ferait le lien entre l'action et sa finalité, néanmoins le fait que cette structure réponde aux violations d'agentivité et donc au résultat de la comparaison plus qu'au processus comparatif en soi reste difficile à expliquer (2). Une hypothèse est que cette JTP réponde elle-même à d'autres structures monitorant l'action comme possiblement le cervelet (28,29).

Finalement, il est important de prendre en compte qu'au-delà de ces processus comparatifs, comme décrit ci-dessus, le sens d'agentivité est soumis à un traitement métacognitif de jugement d'être ou ne pas être en situation de contrôle dont les corrélats ont été moins étudiés mais semblent être attribués au cortex préfrontal (2,28).

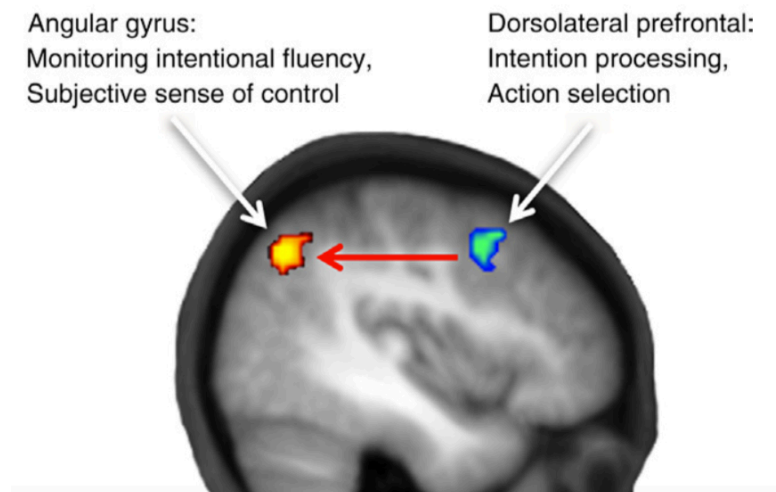


Figure 3 Circuit possible du sens d'agentivité selon Haggard, 2012 (1)

1.3.2. Le modèle direct

Bien que non classiquement associé au réseau d'agentivité, le cervelet via ses projections thalamo-corticales semble être une structure désignée pour jouer un rôle de modèle direct. Plusieurs études réalisées en imagerie fonctionnelle et en électrophysiologie mettent en avant un rôle primordial du cortex cérébelleux (notamment le lobule VI) dans la fonction d'élaboration des prédictions des conséquences sensorielles de nos actions (via la copie éfférente) définissant le cervelet comme une structure fonctionnant avec un modèle direct (30–34).

Le cortex cérébelleux, et plus particulièrement le lobule VI (35) reçoit les informations du cortex moteur et établit des prédictions sur les conséquences de l'action. L'olive inférieure est reliée à ce cortex cérébelleux via les noyaux rouges d'où elle reçoit la prédiction mais reçoit aussi les retours sensoriels de la moelle via le tractus spino-olivaire. L'olive inférieure va alors agir comme un comparateur et en cas de discordance, un message d'erreur est retourné au cervelet via les fibres grimpanes afin que ce cortex cérébelleux mette à jour la prédiction. Le rôle d'un tel mécanisme est connu notamment pour jouer un rôle majeur dans les processus d'apprentissage moteur (31,36). Il est également possible que le cervelet joue un rôle dans la

signalisation des messages d'erreur d'inadéquation entre l'action et ses conséquences sensorielles (29).

Vers le cortex moteur

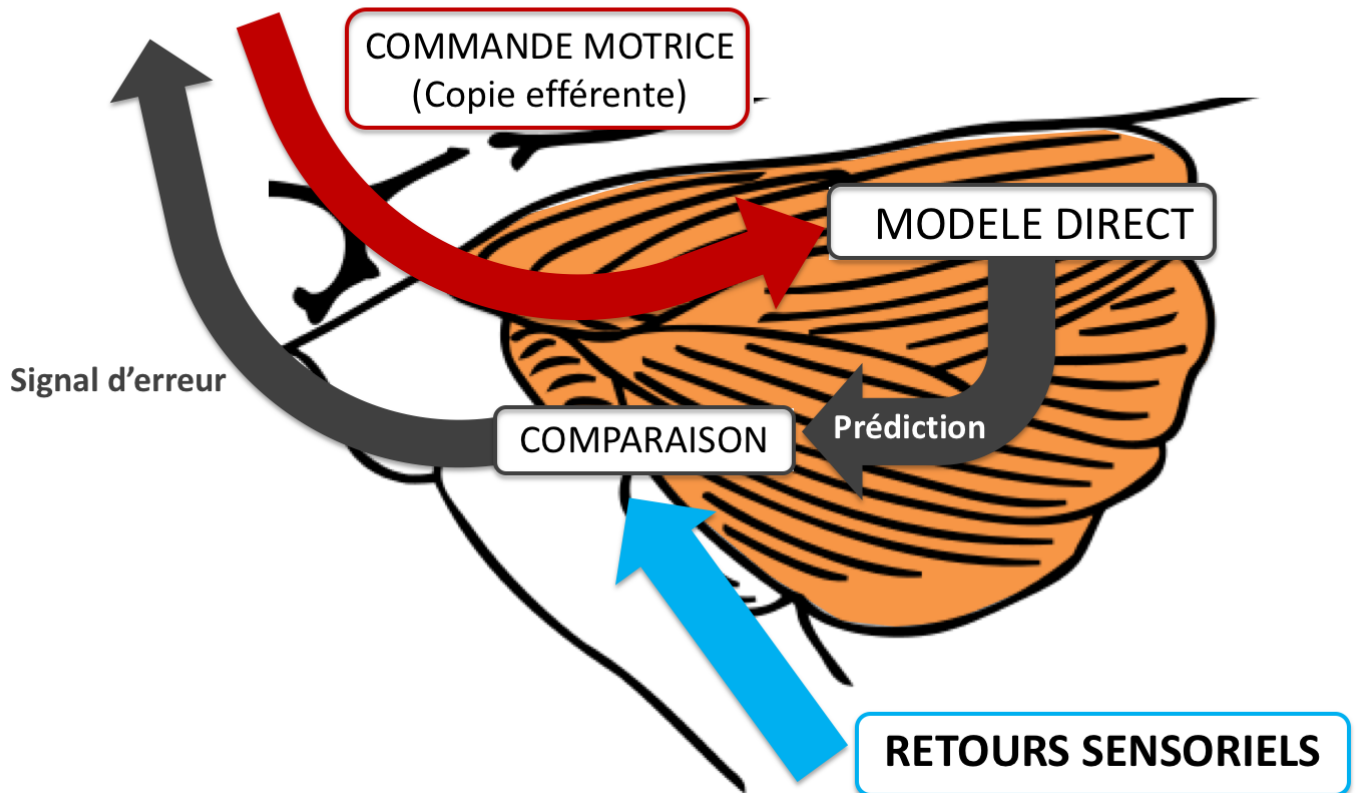


Figure 4 Circuit du modèle direct cérébelleux

1.4. L'agentivité en physiopathologie des troubles neurologiques et psychiatriques

L'idée selon laquelle des processus cognitifs spécifiques à l'attribution de l'action, de son contrôle et de ses conséquences existent et peuvent être mesurés a suscité l'intérêt d'étudier le sens d'agentivité dans les pathologies psychiatriques et neurologiques.

L'agentivité est entrée dans l'étude des mécanismes physiopathologiques par les travaux réalisés dans le domaine de la psychiatrie.

La plus grande partie de ces travaux sont issues de l'étude des pathologies psychiatriques et notamment de la schizophrénie (2). Cette pathologie regroupe des phénomènes dit de « désillusion de contrôle » caractérisés par un sentiment que l'action est causée par un agent

externe. Du point de vue du comparateur, de tels symptômes peuvent s'expliquer par un défaut du système prédictif qui mènerait à considérer les retours sensitifs liés à l'action comme non prévus et donc causés par une source autre que soi (2,8). Du fait de cette carence en indices prospectifs, le sens d'agentivité serait fondé essentiellement sur les phénomènes interprétatifs rétrospectifs. Cela mène le patient à davantage inférer sur la causalité de l'action. Ces distorsions métacognitives pourraient participer aux symptômes délirants également associés dans la maladie par de possibles erreurs dans l'attribution interprétative des actions (8).

En neurologie, l'agentivité a plus récemment été étudiée dans différentes maladies du mouvement (37–39). Ces pathologies se caractérisent par la survenue de phénomènes moteurs involontaires ou d'une distorsion dans l'exécution de l'action volontaire. Il est alors possible de concevoir que cette inadéquation entre l'action désirée et l'action réalisée puisse perturber le sens d'agentivité, qui pourrait alors contribuer à la genèse et/ou à l'entretien du phénotype clinique.

Dans la maladie de Parkinson, il a été montré un sens d'agentivité moindre dès le niveau non conceptuel d'agentivité, possiblement en lien avec des anomalies de l'intégration sensorimotrice (37).

Une étude par approche implicite type tâche de Libet dans le syndrome de Gilles de la Tourette avait révélé une agentivité moindre corrélée à la sévérité de la pathologie chez les patients (40). Une hypothèse suggère qu'il existerait un lien avec les circuits de la récompense associés au soulagement produit par l'exécution du Tic. Celle-ci mène à la genèse d'une routine comportementale immotivée associée à une moindre prédiction et donc à une composante prospective du sens d'agentivité abaissée chez les patients (38). Ce résultat est en accord avec une autre travail étudiant l'agentivité chez les patients avec un syndrome de Gilles de la Tourette par une approche explicite (41). L'utilisation d'un paradigme augmentant artificiellement la performance de l'action menait à un jugement d'agentivité anormalement plus élevé chez les patients que chez les contrôles. Ces résultats sont également en faveur de l'hypothèse que les patients se basent plus sur des indices rétrospectifs tels que la comparaison du résultat de l'action au désir que sur les éléments prospectifs.

1.5. L'agentivité dans la dystonie

1.5.1. Les syndromes dystoniques

1.5.1.1. Définition

La dystonie est une maladie caractérisée par des contractions musculaires involontaires, qui entraînent des mouvements anormaux répétitifs ou des postures anormales (42). La maladie dystonique peut regrouper à l'extrême des syndromes où la dystonie est précoce et généralisée et à l'autre extrême des maladies dans lesquelles la dystonie est isolée, tardive et focale (42).

1.5.1.2. Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, des anomalies ont été retrouvées de façon reproductible au travers de différents syndromes dystoniques comme des anomalies de la neurotransmission cérébrale, notamment GABAergique, dopaminergique et cholinergique (43,44). Le rôle des ganglions de la base est classiquement décrit comme central dans la physiopathologie de la dystonie avec un défaut d'inhibition à l'origine d'une perte de sélectivité du schéma engagé dans cette voie (45–47). Ces anomalies d'inhibition seraient également présentes dans le cortex sensori-moteur (48). De tels défauts entraîneraient une plasticité cérébrale aberrante maladaptative (48). Ces différentes altérations, notamment via la boucles formées entre le cortex et les ganglions de la base (46), conduisent à des anomalies de l'intégration sensorimotrice (49).

Au-delà de ces anomalies, de récentes découvertes ont mené à l'hypothèse que le cervelet serait un élément clé dans la physiopathologie de la dystonie. Des connections indirectes via des boucles multi-synaptiques corticales entre les ganglions de la base et le cervelet existent et plus récemment des connections directes via les noyaux thalamiques ont été mises en évidence (50–52). Les signaux provenant du cervelet modulent la plasticité du réseau cortico-striatal et des signaux aberrants provenant du cervelet provoquent chez l'animal de la dystonie (53). Une hypothèse serait de considérer les substrats neuraux ces anomalies de plasticité et d'intégration sensori-motrice dans la dystonie comme reposant sur un réseau cerebello-thalamo-striato-cortical anormal (54).

Malgré ces aspects, la physiopathologie exacte de la dystonie reste mal comprise. Plus particulièrement, on ne sait pas si le phénotype "dystonie" peut être la conséquence de mécanismes divers en fonction de la cause ou si l'expression de ce phénotype correspond, au moins en partie, à des anomalies physiopathologiques communes, indépendamment de la cause.

1.5.1.3. Myoclonus dystonia

Le myoclonus dystonia (DYT-SGCE) est une forme rare de dystonie définie cliniquement par l'association d'une dystonie et de myoclonies diffuses, prédominant à la partie supérieure du corps (55). Les troubles moteurs sont nettement majorés par les mouvements volontaires. Ce syndrome dystonique se caractérise aussi par une prévalence nettement augmentée de comorbidités psychiatriques, notamment du spectre des troubles anxieux et l'alcoolodépendance (56–58). Ces comorbidités psychiatriques font partie intégrante du phénotype. Il n'a à ce jour pas été démontré si ces comorbidités dérivent d'une implication directe de la mutation *SGCE* ou sont un phénomène réactionnel aux troubles moteurs (55). La maladie débute habituellement dans l'enfance. La moitié des cas est liée à des mutations du gène de l'épsilon-sarcoglycane (*SGCE*) situé sur le chromosome 7, qui se transmettent selon un mode autosomique dominant.

Comme décrit dans le chapitre 1.5.1.1, une hypothèse actuelle du modèle physiopathologique de la dystonie impliquerait le cervelet. La physiopathologie du myoclonus dystonia semble précisément reposer particulièrement sur des dysfonctions de la voie cerebello-thalamique (55,59). Même si la protéine *SGCE* est largement exprimée dans le cerveau, sa répartition est hétérogène. L'expression de la protéine *SGCE* prédomine au niveau du cervelet dans les cellules de Purkinje et les noyaux dentelés et est à l'inverse relativement peu exprimée dans ganglions de la base (60). Les études comportementales ont mise en évidence des difficultés d'apprentissage visuo-moteur spécifiques au fonctionnement cérébelleux chez ces patients. La prise d'alcool potentialisant la transmission GABAergique des cellules de Purkinje améliorerait ces difficultés (61) ou encore des difficultés d'adaptation saccadiques impliquant le cervelet (62). En imagerie métabolique par ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, Carbon a également montré un hypermétabolisme cérébelleux, pontique et thalamique associé au myoclonus dystonia (63). Les analyses d'imageries structurelles montrent également des anomalies de la voie cerebello-thalamique (64).

En dehors de ces anomalies cérébelleuses, des études, pointent comme dans de nombreux autres syndromes dystoniques une implication des ganglions de la base. Il existe notamment une corrélation entre la sévérité de la pathologie et l'activité électrophysiologie des globus pallidus internes (65) et des volumes des putamens (66). Enfin le rôle des ganglions de la base est soutenu par les bons résultats de la stimulation cérébrale profonde des globus pallidus internes moteurs (67–69).

1.5.2. Nouveaux concepts physiopathologiques et agentivité

1.5.2.1. Au-delà des circuits moteurs

En dehors des anomalies en lien avec l'exécution du mouvement, il existe des troubles de l'organisation et de la planification du mouvement (70). Ces défauts en amont de l'exécution du mouvement sont possiblement en lien avec les anomalies démontrées de l'intégration sensorimotrice. Les patients dystoniques présentent notamment des difficultés dans l'utilisation des informations sensibles pour guider l'exécution du mouvement (71). Des anomalies de la perception sensitive, notamment de la discrimination temporelle ont également été montrées dans différentes formes de dystonies focales ou généralisées (72).

Une autre manière d'interpréter ces résultats serait de supposer qu'il existe une distorsion au niveau des retours sensitifs vers le comparateur et qu'un défaut du sens d'agentivité pourrait participer au phénotype.

A un autre niveau, des anomalies du traitement cognitif du mouvement, par exemple des anomalies de rotation mentale (73), des altérations de la représentation du mouvement et du corps (74) et du traitement des aspects temporels du mouvement ont été montrées (75). Ces anomalies suggèrent l'hypothèse que des distorsions du traitement cognitif du mouvement au sens large pourraient exister et ainsi participer aussi à un défaut d'agentivité chez ces patients.

1.5.2.2. Données préliminaires

Les syndromes dystoniques sont hétérogènes notamment de par le caractère neuro-développemental des formes généralisées génétiques qui s'oppose aux dystonies focales tardives. Si des anomalies du sens d'agentivité existent de manière commune, il n'est pas

certain qu'elles soient les mêmes selon le caractère acquis ou non après le développement neuronal.

Une étude préliminaire à ce travail sur le sens d'agentivité a été conduite chez 20 patients présentant une dystonie cervicale (76). Le paradigme utilisé a été reproduit dans la présente étude et sera détaillé dans la partie méthodologie (77). Il s'agissait d'étudier l'autoévaluation du sujet sur son contrôle (ou jugement d'agentivité) et sur sa performance dans une tâche d'adresse sur ordinateur. La tâche était réalisée dans différentes conditions de distorsion temporelle visuo-motrice la rendant plus ou moins difficile. Le jugement de performance et de contrôle dans les différentes conditions expérimentales permettait de mesurer si le participant restait toujours objectif sur son sentiment de contrôle de l'action, relativement à la performance (adéquation entre l'action et son but). Dans l'une de ces conditions, le délai entre l'action et l'effet était court et constant permettant un apprentissage visuo-moteur implicite déconnectant de manière subtile et difficile à détecter l'action et le but. Cette condition sensible pour discerner les sujets les plus attentifs à leur propre effet sur le jeu (monitoring de l'action) a révélé chez les patients avec dystonie cervicale une capacité moindre à détecter la perte objective de contrôle (76). Ils basaient leur jugement d'agentivité davantage sur leur jugement de performance que sur leur contrôle objectif.

Cette étude préliminaire ne permettait pas, compte tenu des tâches utilisées, d'identifier si ces anomalies de jugement d'agentivité étaient en lien avec une dysfonction métacognitive en soi ou à des anomalies venant du système prédictif.

1.6. Hypothèses et objectifs

1.6.1. Hypothèses

Les anomalies d'agentivité peuvent résulter d'une altération des mécanismes de comparaison entre la prédiction établie à partir de la copie efférente et les retours sensitifs ou des processus métacognitifs.

Nous avons vu qu'il existait dans la dystonie à la fois des anomalies corticales de l'intégration sensori-motrice mais aussi des anomalies sous corticales mettant en jeu la voie cérébello-thalamique. Cette voie étant particulièrement atteinte dans le myoclonus dystonia.

Une première hypothèse est de considérer qu'un défaut d'intégration sensorimotrice dans la dystonie pourrait perturber à la fois les retours perçus par le comparateur et les indices traités par les processus métacognitifs.

Nous proposons une deuxième hypothèse selon laquelle il existe une altération du sens d'agentivité dans le myoclonus dystonia en lien avec une dysfonction de la voie cérébello-thalamique. En effet, le cervelet n'est classiquement pas intégré dans le réseau d'agentivité mais une dysfonction de son modèle direct pourrait rendre compte des anomalies d'agentivité liées à la dystonie.

1.6.2. Objectifs

Nous proposons de nous servir du paradigme déjà utilisé dans la dystonie cervicale chez des patients *DYT-SGCE* du fait de cette atteinte cérébelleuse particulièrement pesante dans sa physiopathologie.

Nous étudierons si les anomalies d'agentivité observées dans cette forme de dystonie généralisée existent et le cas échéant, si elles sont comparables à celles observées dans la dystonie cervicale. Parallèlement, au vu des anomalies de l'intégration sensorimotrice démontrées dans la dystonie nous proposons d'ajouter une deuxième mesure du sens d'agentivité utilisant une approche implicite.

Enfin, nous essayerons de différencier si les éventuelles anomalies du sens d'agentivité dans le myoclonus dystonia ont un lien direct avec des anomalies corticales du réseau d'agentivité ou si des anomalies cérébelleuses peuvent rendre compte de ces dysfonctions. Nous réaliserons une analyse comparative en imagerie structurale par voxel-based morphometry (VBM) des lobules VI cérébelleux associés au modèle direct et des aires du réseau d'agentivité.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Schéma de l'étude et population

Notre travail est un essai prospectif, monocentrique, physiopathologique en recherche comportementale. Les inclusions se sont déroulées du mois de décembre 2017 à juillet 2018.

Tous les participants ont passé les deux tâches d'agentivité lors de la même session au sein du Centre de Recherche Clinique du bâtiment ICM de la Pitié Salpêtrière. Ce protocole a reçu l'avis favorable du « CPP Sud-Est VI ».

Les critères d'inclusion pour les patients étaient un âge compris entre 15 et 60 ans, un diagnostic de myoclonus dystonia génétique certain associé à une mutation dans le gène *SGCE*. Les critères d'inclusion étaient pour les patients, un traitement médicamenteux stable et ne pas avoir réalisé d'injection de toxine botulique depuis au moins 3 mois. En effet certaines études ont montré que ce traitement pouvait moduler l'activité du cortex somato-sensoriel (78). Les sujets contrôles devaient correspondre aux mêmes critères d'âge, ne présenter aucune pathologie neurologique ou psychiatrique et ne pas prendre de traitement (sauf pilule contraceptive). Ces volontaires ont été sélectionnés selon leur âge, sexe, niveau d'études et préférence manuelle de manière à être comparable aux patients.

Le recrutement des patients a été réalisé en se basant sur ceux suivis par le service de neurologie de la Pitié-Salpêtrière et grâce à l'aide d'un réseau de praticiens en mouvements anormaux. Les volontaires sains ont été sélectionnés via une annonce postée sur le réseau du RISC.

2.2. Données cliniques

Pour tous les sujets nous avons estimé le Quotient intellectuel par une estimation du « Full scale IQ » (FSIQ) dérivé du « Wechsler Adult Intelligence Scale » (WAIS-IV) via l'échelle fNART (79).

Tous les participants ont également été testés sur l'éventuelle présence de pathologies psychiatriques par la passation de l'échelle « Mini International Neuropsychiatric Interview »

(MINI) (80). En plus de la MINI, les troubles dépressifs ont été évalués via l'auto-questionnaire de Beck (BDI) (81).

Pour les patients, la sévérité des symptômes a été évaluée par l'échelle « Unified Myoclonus Rating Scale » (UMRS) (82) pour la composante myoclonique et l'échelle de Fahn-Marsden (BFM) (83) pour les symptômes dystoniques. La préférence manuelle a été vérifiée pour tous les sujets par la passation d'une échelle d'Edinburgh.

2.3. Tâches d'agentivité

2.3.1. Tâche d'agentivité explicite « Magic »

Les sujets étaient face à un ordinateur et contrôlaient une souris avec leur main dominante. La souris permettait de déplacer un curseur carré pouvant se déplacer sur une ligne horizontale située sur la partie basse de l'écran via des mouvements vers la droite ou la gauche. Sur l'écran, des cibles (X) et des distracteurs (O) tombaient de la partie haute de l'écran vers le bas à vitesse constante (figure 5).

Le but de la tâche était de toucher les cibles lorsqu'elles arrivaient au niveau de la ligne horizontale avec le curseur tout en évitant de toucher les distracteurs. Pour savoir si une cible ou un distracteur était touché le symbole disparaissait de l'écran en cas de contact avec le curseur et un son était produit (son type « beep » pour les cibles et type « boop » pour les distracteurs).

La tâche était constituée de 24 sessions de 15 secondes auxquelles s'ajoutait une session d'entraînement au début de la tâche. Les sessions étaient divisées en 4 conditions avec 6 sessions par condition s'enchaînant dans un ordre aléatoire :

-une condition « Contrôle » avec une concordance temporelle et spatiale entre les mouvements de la souris et l'effet sur le curseur.

-une condition « Turbulence » où nous avons introduit un délai aléatoire entre les mouvements de la souris et l'effet produit sur le curseur rendant la tâche très difficile.

-une condition « Lag » où il existait également un délai mais celui-ci était fixe (500ms) rendant la perte de contrôle plus subtile et permettant une adaptation par apprentissage visuo-moteur.

-une condition dite « Magic » où la taille de la zone d'action du curseur était majorée de 10 pixels seulement pour les cibles et pas pour les distracteurs. Nous rendions alors artificiellement la tâche plus simple.

Après chaque session le sujet effectuait un jugement sur son contrôle ou jugement d'agentivité (JoA). Il devait ensuite évaluer sa performance au cours de la session (JoP). Les jugements étaient convertis en valeur numérique (0-100). Notre critère d'évaluation principale était pour chaque condition expérimentale un score composite défini par l'équation suivante :

$$\text{DeltaJo}=(\text{JoP}_C-\text{JoA}_C)-(\text{JoP}_E-\text{JoA}_E).$$

Les termes « E » et « C » font respectivement référence à la condition expérimentale et à la condition contrôle. L'intérêt de cette équation est de limiter les effets de score en jugeant les mesures dans les conditions expérimentales par rapport aux mêmes mesures obtenues en condition contrôle chez le même participant. La mesure revient à une différence entre le jugement d'agentivité et de performance dans chaque condition expérimentale et donc la capacité à détecter une perte objective du contrôle relativement à la performance.

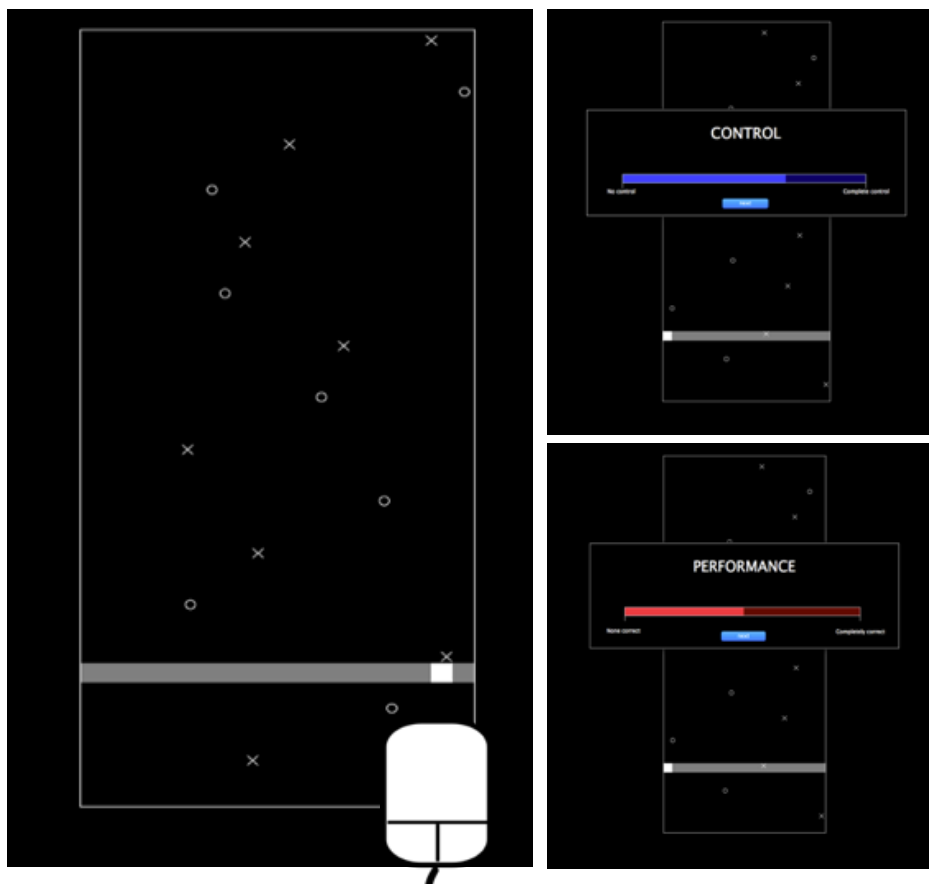


Figure 5 Interface de la tâche "Magic"

2.3.2. Tâche d'agentivité implicite de Libet

Le sujet est assis face un ordinateur et tient une main au-dessus d'un clavier. Il visualise à l'écran un cadran d'horloge blanc de 20cm de diamètre (Figure 6).

Un point rouge apparaît sur la partie périphérique du cadran et se met à tourner sur une trajectoire circulaire parallèle au bord du cadran avec une durée de révolution de 6 secondes. La position initiale où le point apparaît à chaque essai est aléatoire.

A chaque essai, il est demandé au sujet d'appuyer lorsqu'il le désire sur la barre espace du clavier ce qui provoque l'arrêt immédiat du point qui disparaît. Un marqueur apparaît alors à un endroit aléatoire sur le cadran que le sujet peut déplacer grâce aux flèches directionnelles de droite et gauche.

La tâche se compose de 2 blocs :

- Dans le premier bloc dit « action », le sujet doit replacer le marqueur à l'endroit exact où il pense que le curseur se trouvait lorsqu'il a appuyé sur la barre espace.
- Dans le deuxième bloc dit « intention », il doit replacer le marqueur à l'endroit où il pense que se trouvait le curseur lorsqu'il a pris à la décision d'appuyer sur la barre espace.

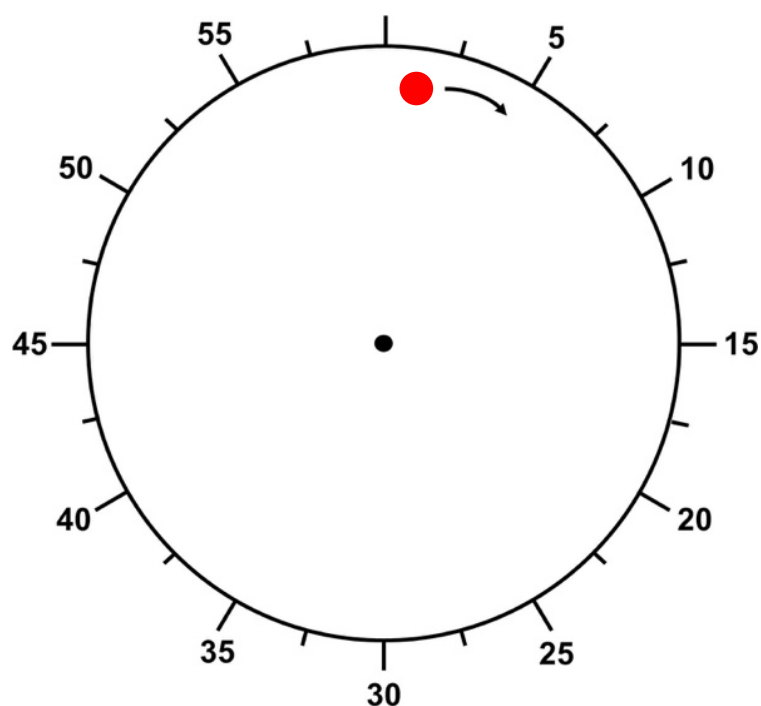


Figure 6 Interface de la tâche "Libet"

Dans chacun des blocs le sujet valide la position du marqueur en appuyant sur la barre espace ce qui valide l'essai. Chaque bloc est constitué de 40 essais qui s'enchainent à la suite. Pour ne pas perturber le participant sur l'élément sur lequel il doit focaliser son attention les blocs ne sont pas mélangés.

Pour chaque essai, la position sur laquelle le participant a replacé le marqueur est comparée à la position réelle sur laquelle se situait le point rouge au moment de son arrêt. Ces erreurs de jugements par rapport à la position réelle (exprimées en millisecondes) sont appelées « M » pour le bloc où l'attention est portée sur la position de l'action et « W » pour le bloc où l'attention est portée sur l'intention d'agir.

Pour chaque sujet, nous avons exclu dans chacun des blocs les valeurs aberrantes définies comme distantes de plus de trois déviations standards à la moyenne. Pour chaque sujet, la valeur médiane des jugements M et W a été utilisée comme mesure principale dans la tâche ainsi que l'erreur globale de jugement W-M. Nous avons choisi d'utiliser la médiane car celle-ci est moins sensible aux valeurs extrêmes.

2.4. Acquisition, prétraitement et analyse des données d'imagerie

2.4.1. Acquisition des données

Les données d'imagerie structurale ont été acquises avec une IRM 3T (Siemens Prisma, Germany) avec une antenne « tête » à 64 canaux.

Nous avons acquis une séquence T1 MP2RAGE avec une orientation sagittale. Les paramètres d'acquisitions étaient les suivants : une résolution d'1mm de voxel (isotrope), une matrice dans le plan de 232 X 256, 176 coupes, un TR = 5000 ms, un TE = 2.96 ms, un TI = 700 / 2500 ms, un angle de bascule = 4 / 5°, une accélération parallèle (grappa) de facteur 3. Les mouvements de tête étaient monitorés par une caméra durant toute l'acquisition via un système type Eye-tracker.

Les étapes de prétraitement ont été réalisées via la Toolbox Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UCL, London, UK) implémentée dans MATLAB and Statistics Toolbox Release 2017b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA).

L'analyse en Voxel based morphometry (VBM) a été réalisée conformément au tutoriel SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass15.pdf). Les données ont été réalignées pour corriger les nuisances de mouvements puis recalées avant de segmenter les images en substance grise et substance blanche. Les données ont ensuite été normalisées en utilisant une technique DARTEL permettant de mettre en correspondance (par morphing) les substances grises et blanches de tous les sujets du groupe. Enfin nous avons réalisé un lissage spatial avec un filtre gaussien de 15 mm.

2.4.2. Définition et analyse des régions d'intérêt

Les analyses ont été réalisées en utilisant des régions d'intérêts (ROI) choisies pour jouer un rôle dans les processus d'agentivité : la jonction temporo-pariétale (JTP), le cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC) et la preSMA (2,12,19). Nous avons opposé ce réseau classique d'agentivité au cervelet VI qui reçoit la copie de la commande motrice (35) et qui est décrit comme pouvant jouer un rôle de monitoring de l'action et de signalisation d'un défaut de couplage entre l'action et son effet (29).

Toutes les ROI ont été réalisées à partir de la toolbox WFU-Pickatlas (84,85) et sont présentées dans la figure 8:

- les JTP étaient définies par des sphères de 8 mm centrées sur les coordonnées utilisées par Miele et al. (28) et leur méta-analyse qui ont utilisé en IRM fonctionnelle la tâche « Magic » (MNI x,y,z : -50, -50, 34 à gauche, 54, -50, 32 à droite).

- les PreSMA ont été créées en partant des ROI des SMA issues du Automated Anatomical Labeling Atlas (Atlas AAL). Nous avons ensuite séparé les Pre-SMA des SMA proper grâce au logiciel Mango image processing software (Lancaster, Martinez; <http://ric.uthscsa.edu/mango/>) en prenant comme repère un plan vertical passant par la commissure antérieure (86,87).

- les DLPFC étaient définis par les aires de Brodmann 9 et 46 (88).

- les cervelets VI étaient issus de l'atlas AAL.

L'extraction du signal a été réalisée grâce à la Toolbox Marsbar (<http://marsbar.sourceforge.net>). Le signal extrait des ROI était ensuite comparé entre les groupes grâce à une analyse ANOVA.

2.5. Analyses statistiques

Avant de débiter la recherche, le nombre de sujets nécessaires requis pour obtenir une puissance de 90% était de 20 sujets par groupe. Cette valeur a été calculée par une ANOVA multivariée basée sur l'étude préliminaire menée sur les patients avec dystonie cervicale (76). La taille d'effet était fixée à $f = 0.43$ avec un risque de première espèce de 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Statistical Package for Social Science (SPSS) version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Pour les critères principaux, les données aberrantes ont été définies par un écart de plus de trois déviations standards à la moyenne et ont été retirées de l'analyse finale.

Les comparaisons des mesures comportementales entre groupes ont été réalisées grâce à des analyses ANOVA multivariées. Les corrélations entre les données cliniques, comportementales et d'imageries ont été réalisées grâce à des régressions linéaires et des corrélations de Pearson en utilisant une co-variable de nuisance lorsque nécessaire. Concernant les données expérimentales des tâches et des analyses structurales, nous avons réalisé des corrections pour les comparaisons multiples entre les variables testant une même hypothèse spécifique (c.à.d. réseau agentivité et réseau cérébelleux) (89). Le risque α de première espèce était fixé à 0.05.

3. Résultats

3.1. Données démographiques et cliniques

24 patients DYT-SGCE et 25 sujets contrôles ont été inclus.

Comme présenté dans le Tableau 1, les analyse ANOVA ont montré que les groupes DYT-SGCE et contrôles étaient comparables pour, l'âge, le niveau d'étude, l'échelle FSIQ. Les tests Khi-deux n'ont pas révélé de différence pour le sexe et la latéralité.

Les patients présentaient un nombre plus important de troubles psychiatriques actuels évalués par le questionnaire MINI et les échelles psychométriques. Il y avait notamment plus de symptômes dépressifs rapportés via l'échelle de Beck. Ce résultat est à nuancer par le fait qu'il n'y avait pas plus d'épisodes dépressifs majeurs rapportés dans la MINI chez les patients.

On observe également plus de troubles du spectre anxieux selon le DSM-V (score composite additionnant la présence d'un trouble panique, une agoraphobie, une phobie sociale ou un TAG) chez les patients. Dans les deux groupes, aucun sujet n'a rapporté d'épisode d'hypomanie, de mélancolie, de risque suicidaire, d'épisode maniaque, d'état de stress post-traumatique, de trouble alimentaire ou de trouble psychotique. Il n'y avait pas de trouble de la personnalité identifiable par les tests utilisés ni d'addiction à l'alcool chez les participants. A noter une consommation régulière de cocaïne chez un patient DYT-SGCE.

Tableau 1 Données démographiques et cliniques

	DYT-SGCE (n=24)	Contrôles (n=25)	F	p
Sexe (F : M) ¹	14 : 10	15 : 10		1.00 (a)
Age ²	30.29 ± 11.59	30.00 ± 10.42	0.01	0.93 (b)
Latéralité (D : G) ¹	21 : 3	20 : 5		0.70 (a)
Années de scolarisation ²	13.29 ± 2.10	13.12 ± 1.81	0.94	0.76 (b)
FSIQ ²	113.37 ± 6.38	114.76 ± 4.72	0.75	0.39 (c)
BDI²	5.08 ± 4.27	1.96 ± 2.65	9.55	0.003 (b)
MINI	-Épisode dépressif majeur ¹	2	0	0.26 (a)
	-Dysthymie¹	5	0	0.02 (a)
	-Drogue ¹	1	0	0.49 (a)
	-Psychotique ¹	1	0	0.49 (a)
	-TOC¹	6	1	0.049 (a)
	-Trouble panique ¹	5	0	0.02 (a)
	- Agoraphobie¹	8	1	0.01 (a)
	-Phobie sociale¹	8	0	0.002 (a)
	-TAG¹	13	1	<0.001 (a)
	Total troubles anxieux (score composite²)	1.24 ± 1.09	0.08 ± 0.28	27.13
UMRS ²	37.58 ± 18.63			
BFM ²	13.08 ± 10.62			

¹Rapporté en effectif

²Rapporté en moyenne ± Écart-type

^aTest du Khi-deux

^bAnalyse ANOVA

Abréviations : F = Femmes. H = Hommes. FSIQ = Full Scale IQ. BDI : Beck Depression Inventory. MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview. TOC : Trouble obsessionnel compulsif. TAG : Trouble anxieux généralisé. UMRS : Unified Myoclonus Rating Scale. BFM : Fahn-Marsden Scale

Les analyses par régressions linéaires par groupe ne montraient aucune relation significative entre ces variables dans le groupe DYT-SGCE notamment entre la sévérité des symptômes moteurs et psychiatriques. Il n'existait aucune relation non plus dans le groupe des sujets contrôles.

3.2. Résultats des tâches d'agentivité

3.2.1. Tâche d'agentivité explicite « Magic »

Tous les sujets ont pu réaliser l'intégralité de la tâche. Nous n'avons repéré aucune donnée aberrante pour chacun des groupes sur le critère principal pour chaque condition. Nous avons ensuite vérifié par des tests ANOVA si les niveaux de performances et les différentes mesures de JoA et JoP dans les différentes conditions étaient comparables entre les deux groupes (Tableau 2). Il existait une performance significativement moindre en condition contrôle chez les patients (DYT-SGCE : 15.44 ± 2.28 ; Contrôles : 17.71 ± 1.87 , $F_{1,48} = 14,63$, $p < 0.001$) avec un retentissement sur JoP (DYT-SGCE : 65.19 ± 17.87 ; Contrôles : 80.28 ± 12.09 , $F_{1,48} = 12.07$, $p = 0.001$). Les niveaux de performance et JoP étaient comparables dans l'ensemble des autres conditions expérimentales. Les JoA et la quantité de mouvements réalisés dans l'ensemble des conditions expérimentales étaient comparables.

Tableau 2 Performance dans la tâche « Magic » par condition expérimentale

		DYT-SGCE (n=24)	Contrôles (n=25)	F _{1,48}	p
CONTROLE	JoA	82.42 ± 15.42	86.79 ± 11.96	1.23	0.27
	JoP	65.19 ± 17.87	80.28 ± 12.09	12.07	0.001
	Cibles touchées	15.44 ± 2.28	17.71 ± 1.87	14.63	<0.001
	Mouvements	40761.12 ± 13671.82	45543.51 ± 13073.51	1.57	0.22
TURBULENCE	JoA	28.35 ± 15.60	27.66 ± 16.29	0.02	0.88
	JoP	29.15 ± 13.08	30.61 ± 17.61	0.11	0.74
	Cibles touchées	7.58 ± 1.32	8.15 ± 1.51	1.98	0.17
	Mouvements	43709.41 ± 15347.67	48899.47 ± 14607.67	1.47	0.23
LAG	JoA	20.96 ± 15.98	22.81 ± 16.81	0.16	0.70
	JoP	21.73 ± 13.88	23.67 ± 16.03	0.21	0.65
	Cibles touchées	5.49 ± 1.18	5.44 ± 1.57	0.02	0.89
	Mouvements	38970.81 ± 13821.33	44022.50 ± 13655.27	1.66	0.20
MAGIC	JoA	90.90 ± 11.45	91.33 ± 8.94	0.02	0.89
	JoP	83.40 ± 14.94	89.48 ± 8.87	3.03	0.09
	Cibles touchées	19.70 ± 1.46	20.25 ± 1.11	2.23	0.14
	Mouvements	40579.62 ± 13683.15	44260.99 ± 12674.45	0.96	0.33

Données rapportées en moyenne ± Écart-type

Du fait de l'existence d'une différence sur la performance et le JoP entre les groupes en condition contrôle (JoP_{contrôle}), nous avons vérifié qu'il n'existait pas de différence métacognitive sur l'évaluation de la performance en tant que telle. Nous avons comparé les rapports entre les niveaux performance et les jugements de performance dans la condition contrôle entre les groupes : ce ratio était de 0.26 ± 0.11 dans le groupe DYT-SGCE et 0.22 ± 0.03 dans le groupe contrôle. Il n'existait pas de différence significative sur la manière d'évaluer la performance entre les groupes $F_{1,48} = 2.43, p = 0.13$.

Pour comparer les conditions de la tâche entre les groupes, nous avons utilisé un modèle ANOVA multivarié incluant JoP_{contrôle} comme co-variable d'ajustement. Cette analyse (Figure 7) a montré un effet du groupe dans la condition Lag ($F_{1,48} = 26.04, p = 0.004$) sans interaction entre le Groupe et JoP_{contrôle} dans cette condition ($F_{1,48} = 0.92, p = 0.38$). Il n'y avait pas d'effet du groupe dans les autres conditions de la tâche : Turbulence ($F_{1,48} = 3.73, p = 0.11$), Magic ($F_{1,48} = 0.22, p = 0.66$).

Du fait de l'existence d'une différence sur JoP_{contrôle}, les corrélations testées entre le DeltaJo dans la condition lag (JoP_{Lag}) et les caractéristiques démographiques et cliniques des participants étaient contrôlées par le JoP_{contrôle} mis en co-variable de non intérêt. Ces analyses n'ont révélé aucune interaction statistiquement significative.

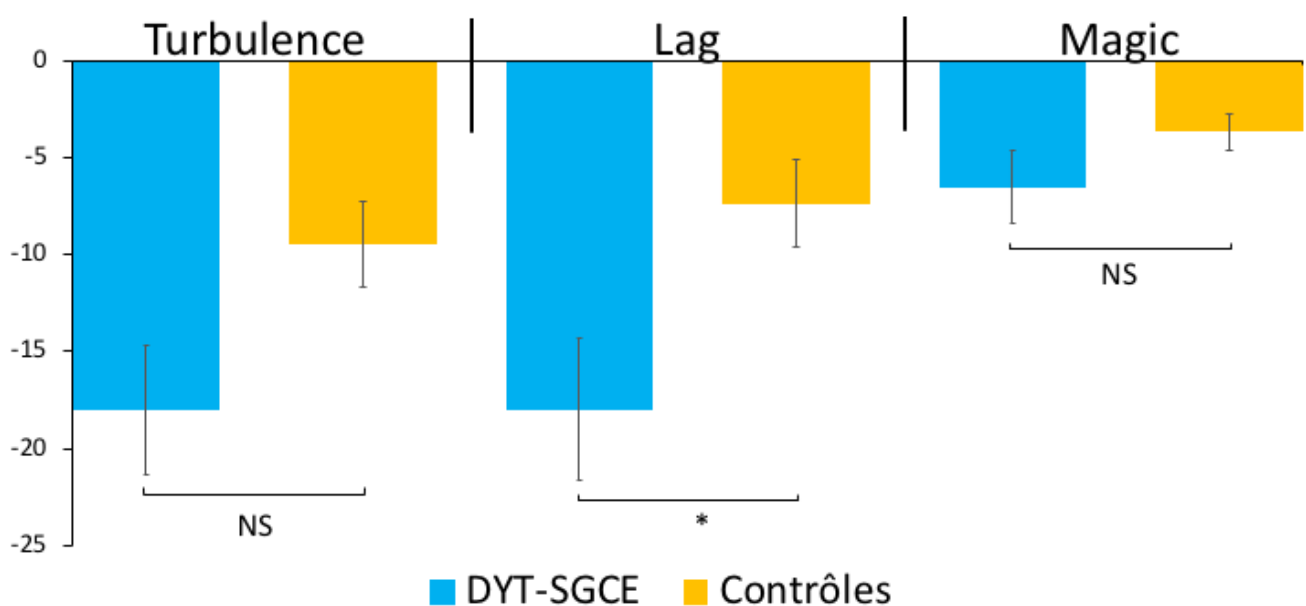


Figure 7 Score composite d'agentivité dans la tâche « Magic » par condition expérimentale

* = $p < 0.05$; NS = non significatif

3.2.2. Tâche d'agentivité implicite de Libet

Les 49 participants ont réalisé cette tâche dans son intégralité. Nous avons observé chez les sujets une variabilité intra-individuelle importante des erreurs de jugements M et W tout particulièrement dans le bloc intention et 2 sujets ont été considérés comme outliers.

Il n'existait pas de différence significative sur le jugement du moment de l'action (M : DYT-SGCE : -29.51 ± 23.57 ; Contrôles : -31.35 ± 12.88 ; $F_{1,44} = 0.10$, $p = 0.75$), de l'intention d'agir (W : DYT-SGCE : -384.03 ± 386.95 ; Contrôle : -223.86 ± 277.59 , $F_{1,45} = 2,56$, $p = 0.12$) ou de l'erreur globale de jugement W-M (DYT-SGCE : -354.51 ± 385.60 ; Contrôle : -190.91 ± 280.89 , $F_{1,45} = 2.66$, $p = 0.11$).

3.3. Substrats neuraux de l'agentivité dans le myoclonus dystonia

L'analyse VBM a été conduite chez 21 patients DYT-SGCE : 3 patients n'ont pas réalisé l'IRM en raison d'une claustrophobie. Comme présenté dans le tableau 3, il existait un signal VBM plus important dans la substance grise contenue dans les régions d'intérêt cérébelleuses. En revanche notre étude n'a pas mise en évidence d'anomalie morphologique au sein des régions communément impliquées dans le réseau d'agentivité.

Tableau 3 Résultats de l'analyse en voxel-based morphometry.

		DYT-SGCE (n=21)	Contrôles (n=25)	F _{1,45}	p
GAUCHE	JTP	0.29 ± 0.09	0.27 ± 0.07	1.35	0.25
	DLPFC	0.31 ± 0.06	0.29 ± 0.08	1.58	0.22
	Pre-SMA	0.34 ± 0.05	0.31 ± 0.06	1.77	0.19
	Cervelet VI	0.53 ± 0.03	0.50 ± 0.03	8.51	0.006
DROITE	JTP	0.36 ± 0.08	0.35 ± 0.06	0.57	0.46
	DLPFC	0.31 ± 0.05	0.29 ± 0.08	1.28	0.26
	Pre-SMA	0.32 ± 0.05	0.31 ± 0.05	1.49	0.23
	Cervelet VI	0.53 ± 0.03	0.50 ± 0.03	5.29	0.03

Données rapportées en moyenne ± Écart-type

Abréviations : JTP = jonction temporo-pariétale, DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral

Du fait de l'existence d'une différence sur $JoP_{\text{contrôle}}$, les corrélations testées entre le ΔJo_{Lag} et les données d'imagerie des participants étaient contrôlées par le $JoP_{\text{contrôle}}$ mis en covariable de non intérêt (Figure 8).

Il existait une corrélation négative entre le ΔJo_{Lag} et le signal des Cervelets VI (gauche : $r = -0.67$, $p = 0.001$; droit : $r = -0,64$, $p = 0.002$). Il existait également une corrélation négative avec les JTP (gauche : $r = -0.51$, $p = 0.02$, droite : $r = -0.61$, $p = 0.004$). Il n'existait en revanche pas de corrélation avec les signaux VBM des pre-SMA ou des DLPFC.

Les analyses de corrélation de ces données morphologiques avec la sévérité clinique des sujets ont révélé une corrélation négative entre le signal du DLPFC et la sévérité de la dystonie cotée par l'échelle BFM ($r = -0.49$, $p = 0.02$)

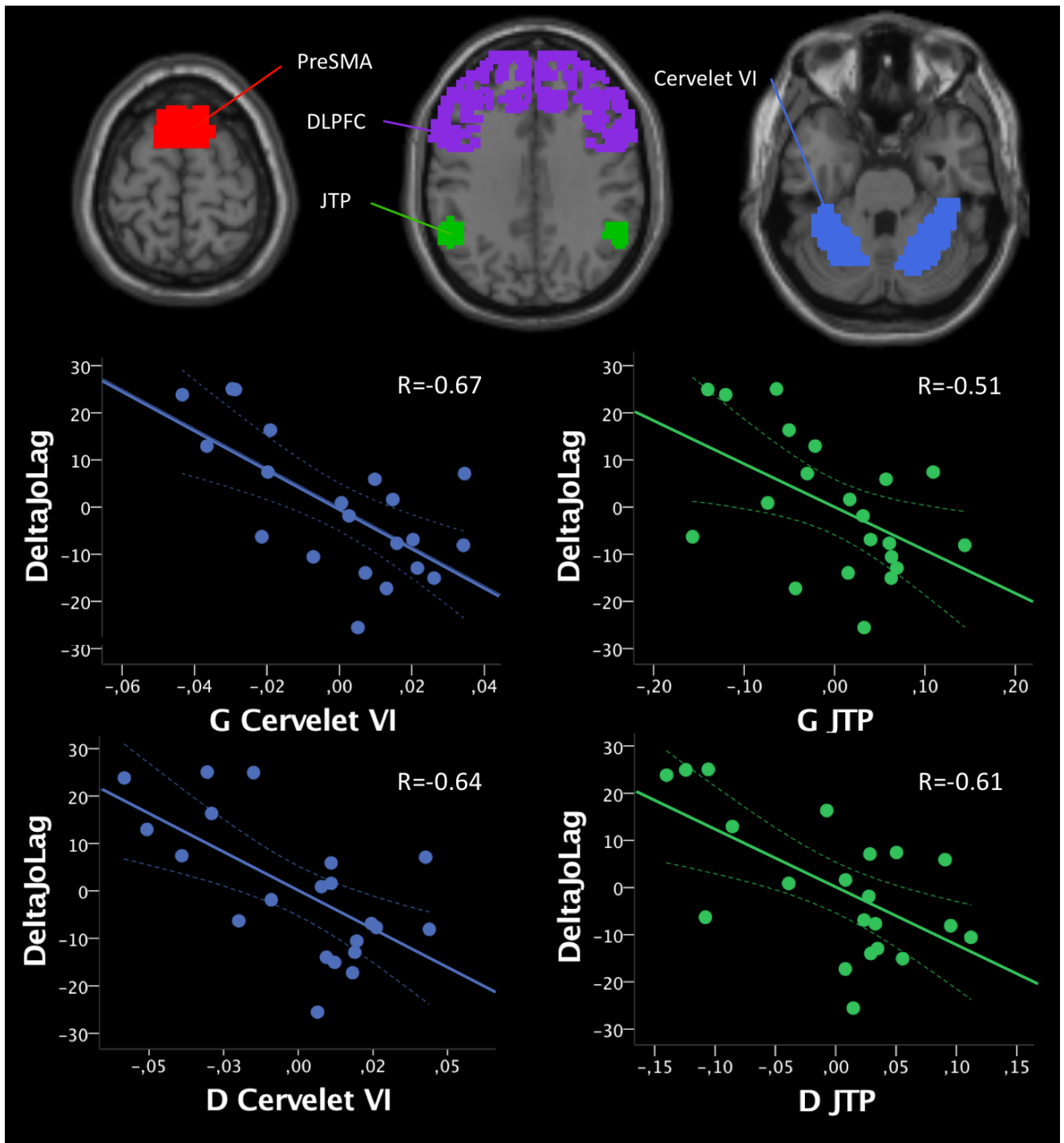


Figure 8 Corrélations significatives entre les résultats de l'analyse en Voxel-based morphometry et du ΔJo_{Lag}

En haut les différentes ROI utilisées. En nuage de points, les corrélations significatives dans le groupe DYT-SGCE entre le ΔJo_{Lag} et les signaux VBM extraits des régions d'intérêt corrigées sur le $JoP_{controlé}$.
 Abréviations : G = gauche ; D = droite ; JTP = jonction temporo-pariétale, DLPFC = Cortex préfrontal dorso-latéral, NS = non significatif.

4. Discussion

4.1. Validité de l'étude - Limites

4.1.1. Validité

Les contrôles étaient sélectionnés sur des critères d'âge, de sexe, de latéralité et de niveau d'étude pour correspondre aux patients. En plus de ces critères à l'inclusion, les sujets ont été testés sur une estimation du quotient intellectuel afin de s'assurer de la comparabilité des groupes.

Notre étude a été conduite de manière prospective et monocentrique avec une même information donnée par la même personne à l'ensemble des participants notamment lors de l'explication des consignes des tâches. Cette personne a également assisté à l'ensemble des passations de tâches s'assurant du bon respect des consignes et de l'absence de distraction. Enfin l'ordre de la passation des tâches et de l'IRM a été randomisée afin d'éviter un phénomène de fatigabilité sur la dernière tâche réalisée.

Les données d'IRM ont été obtenues en vérifiant l'absence de mouvement durant l'acquisition au moyen de deux caméras : l'une filmant la partie du sujet hors de l'IRM et l'autre, dans l'IRM orientée vers le visage du participant. Finalement, comme toute autre variable, nous avons recherché l'absence d'outlier pour les signaux VBM extraits de chaque ROI.

4.1.2. Points forts

Cette étude est la première étudiant le sens d'agentivité dans le myoclonus dystonia et la deuxième étudiant ce processus dans la dystonie. La physiopathologie de la dystonie reste encore mal comprise et il semble important de ne pas considérer les anomalies qui sous-tendent le phénotype comme limitées à une dysfonction de la commande motrice (70,72–75). Cette vision plus holistique de la dystonie offre la possibilité de mieux comprendre cette pathologie et ainsi espérer de proposer de nouvelles approches thérapeutiques.

Le prévalence du myoclonus dystonia est faible (estimée à 2 pour 1 000 000 (90)). Nous avons inclus 24 patients avec un myoclonus dystonia éligibles pour la réalisation d'une IRM cérébrale ce qui constitue un groupe conséquent au vu de la rareté de la pathologie. Cette étude était également une opportunité d'acquérir des données d'imagerie peu nombreuses dans cette pathologie.

4.1.3. Limites

Dans la tâche « Magic » il existait une différence de niveau de performance et de jugement de la performance dans la condition contrôle. Cette différence complexifie l'interprétation des résultats du score composite dans les conditions expérimentales. Un premier facteur confondant possible que nous avons voulu corrigé était la possibilité qu'il existe une anomalie métacognitive du jugement de la performance lui-même. Les ratios entre les performances et les jugements de performances étaient comparables entre les groupes allant contre cette hypothèse. Nous avons ensuite tenu compte de cette différence dans nos analyses statistiques par l'utilisation d'une ANOVA multivariée avec inclusion de co-variable pour rechercher une interaction entre un effet du groupe et du $JoP_{\text{contrôle}}$. Nous avons également utilisé des corrélations partielles avec $JoP_{\text{contrôle}}$ comme covariable de non intérêt.

Enfin cette différence de performance dans la condition contrôle pose la question de la comparabilité des groupes avec une possible gêne motrice dans la réalisation de la tâche chez les patients. Cette différence est à contraster avec le fait que les sujets étaient comparables en termes de quantité de mouvements réalisés et de l'absence de différence de performance et de mouvements réalisés dans l'ensemble des autres conditions expérimentales.

Pour la tâche de Libet, les mesures observées souffraient d'une grande variabilité. Cette variabilité inhérente à cette tâche est connue et décrite dans la littérature (26). Pour limiter cet effet, nous avons utilisé les médianes de chaque bloc par sujet. Également, les valeurs de nos mesures restent comparables à celles retrouvées par d'autres auteurs (26).

4.2. Discussion des résultats

4.2.1. Rappel des principaux résultats

Notre travail a permis de mettre en évidence une différence entre les patients et les sujets contrôles sur la tâche explicite d'agentivité. Dans la condition Lag, les patients présentaient un score composite ΔJo_{Lag} significativement plus bas que les sujets contrôles. Ils détectaient donc plus la perte de contrôle. Il n'existait pas de relation entre ce résultat et la sévérité des symptômes moteurs.

Dans la tâche étudiant le sens d'agentivité par une modalité implicite, nous n'avons trouvé aucune différence sur les mesures comportementales entre les deux groupes.

Concernant les corrélats neuraux de l'agentivité dans le myoclonus dystonia, les patients possédaient un signal VBM plus élevé que les sujets contrôles dans le cervelet VI.

Il n'existait en revanche pas de différence entre les groupes sur le signal VBM extrait des structures corticales du réseau d'agentivité usuel.

Pour le Cervelet VI et les JTP ce signal VBM était d'autant plus important que les patients détectaient par excès la perte de contrôle dans la condition Lag.

4.2.2. Interprétation des résultats

4.2.2.1. Conformité des résultats

La tâche d'agentivité explicite permet d'évaluer si le participant arrive à détecter la perte de contrôle objective (relativement à la performance) dans les différentes conditions. Les valeurs du ΔJo dans chaque condition de cette tâche étaient négatives. Ceci permet d'affirmer que l'ensemble des participants a pu discerner dans l'ensemble des conditions une différence entre le jugement de contrôle et de performance (77).

4.2.2.2. Hypothèse théorique

En condition Turbulence, la perte de contrôle est la plus facile à détecter et les scores sont très négatifs comme montré dans les études sur les sujets sains (77). Les cibles ne sont pas atteintes ce qui alerte les mécanismes rétrospectifs et la prédiction (établie par le modèle direct) diffère constamment de l'action ce qui génère un message d'erreur du comparateur.

Le DeltaJo augmente légèrement en condition Lag car le découplage entre l'action et le but devient plus subtil et le but de l'action plus facilement réalisé. Les sujets les moins attentifs au monitoring de l'action ont tendance à moins remarquer la perte de contrôle (77). Une autre manière d'expliquer ce résultat est de dire qu'il existe dans cette condition particulière une adaptation possible de la prédiction du fait d'un délai constant entre l'action et son feedback. Autrement dit, il existerait dans cette condition un apprentissage visuo-moteur implicite.

Les patients ne suivent pas cette même tendance avec une valeur de ΔJo_{Lag} qui reste plus négative que les sujets contrôles. Une hypothèse serait de considérer qu'il persiste une forte influence des messages d'erreurs du comparateur (bottom-up) dans l'intégration des indices d'agentivité.

Ces signaux peuvent s'expliquer par le fait que les patients ont plus de difficultés dans l'apprentissage visuo-moteur implicite qui lie l'action au but dans la condition Lag. Ces difficultés peuvent être liées à un défaut de mise à jour de la prédiction via le modèle direct.

A un autre niveau, vu que le niveau de performance des patients est comparable à celui des contrôles dans la condition Lag, il est possible que ces patients compensent par d'autres mécanismes que l'apprentissage implicite. L'utilisation de ces ressources peut participer à maintenir un niveau de difficulté ressenti dans cette condition élevé. Ce sentiment de difficulté peut également entrer en compte dans les aspects métacognitifs du sens d'agentivité. Ainsi, les mécanismes prospectifs et rétrospectifs continueraient d'altérer leur sens d'agentivité maintenant une distinction forte entre le sentiment de contrôle et de performance en condition Lag.

4.2.2.3. Substrats neuraux

Sur le plan physiopathologique, il est connu que le myoclonus dystonia affecte particulièrement la voie cérébello-thalamique (55,61,63) or comme précédemment décrit le cervelet va avoir un rôle de mise à jour de la prédiction à partir de la copie efférente de l'action (31–33). Cette voie va être largement impliquée dans les mécanismes adaptifs implicites de contrôle visuo-moteur (91). Une dysfonction du modèle direct pourrait se traduire par un sentiment plus fort de perte de contrôle chez les patients dans la condition Lag.

Les résultats d'imagerie obtenus en étude par VBM vont dans ce sens avec un signal des cervelets VI significativement plus important chez les patients ce qui conforte la théorie d'une dysfonction cérébelleuse dans cette pathologie. Ces anomalies semblent être associées à une dysfonction du sens d'agentivité avec un signal d'autant plus important que les patients détectaient par excès la perte de contrôle. Ces éléments vont dans le sens d'un défaut dans la mise à jour de la prédiction chez les patients qui entretiendrait une forte afférence des messages d'erreurs produits par le comparateur.

Le cervelet pourrait donc être impliqué d'une première manière dans les anomalies d'agentivité via un dysfonctionnement de son modèle direct.

Il n'existait en revanche pas de différence significative entre les patients et les sujets contrôles concernant les signaux extraits des autres structures ordinairement associées au réseau du sens d'agentivité notamment le JTP ou la pre-SMA.

Comme précédemment décrit l'attention sur l'intention d'agir met particulièrement en jeu la preSMA et le DLPFC (25,26). Les résultats de la tâche de Libet ne montraient pas de différence significative entre nos groupes notamment sur la condition « intention » et il n'existait pas de différence en VBM au niveau ces structures. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la dysfonction d'agentivité ne proviendrait pas d'une anomalie des signaux prospectifs émanent de ces structures notamment de la copie efférente directement. En revanche la dysfonction viendrait de la prédiction qui est faite à partir de cette copie efférente via le modèle direct.

Il est admis qu'il existe une activation physiologique de la JTP lors des situations de violation d'agentivité (2) et le signal VBM extrait à partir des JTP chez les patients était d'autant plus important que les patients détectaient la perte de contrôle. Il est possible que les anomalies d'agentivité observées ne se limitent pas à une dysfonction cérébelleuse mais

impliquent un réseaux plus large avec des connexions possibles entre ces structures. En effet, le rôle du cervelet sur le monitoring de l'action pourrait avoir un rôle sur la signalisation des messages d'erreurs en cas d'incongruence entre la prédiction et les retours sensoriels (29).

Le cervelet, en plus de son rôle de modèle direct, pourrait donc aussi s'intégrer directement dans le réseau d'agentivité en jouant le rôle du comparateur (Figure 9). La présence d'anomalies au niveau de cette structure pourraient également entraîner par ce biais une altération du sens d'agentivité.

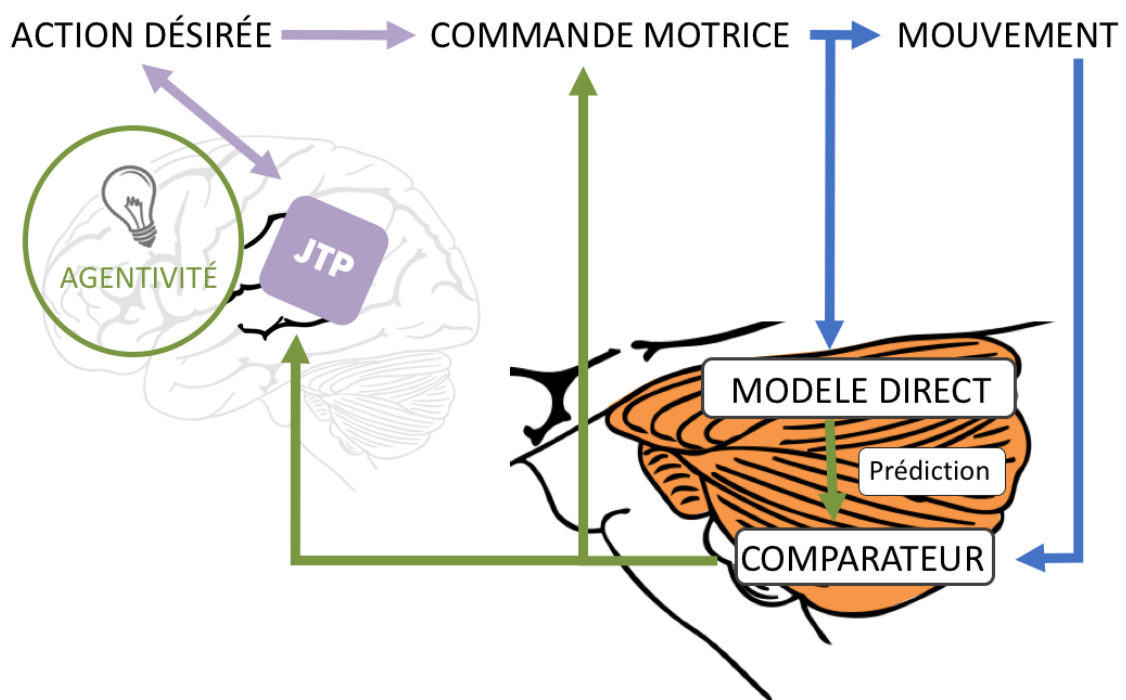


Figure 9 Schéma récapitulatif du réseau d'agentivité

5. Conclusion

Cette étude confirme l'existence d'une distorsion du sens d'agentivité dans la dystonie. Dans le myoclonus dystonia, les patients semblent présenter un sentiment de perte de contrôle anormalement élevé dans les situations mettant en jeu des mécanismes adaptatifs sensorimoteurs.

Un telle spécificité pourrait être en lien avec une dysfonction relativement spécifique de la voie cerebello-thalamique dans le myoclonus dystonia interférant avec les capacités d'apprentissage implicite sensorimoteur.

Cette étude offre la perspective de mieux comprendre les distorsions cognitives relatives à l'assimilation du mouvement dans le myoclonus dystonia. Certaines régions comme le cervelet et la jonction temporo-pariétale semblent impliquées mais l'étude plus précise des réseaux qui sous-tendent l'agentivité chez ces patients mériterait d'être étudiée.

6. Bibliographie

1. Haggard P, Chambon V. Sense of agency. *Curr Biol* 2012; 22(10):R390-392.
2. Haggard P. Sense of agency in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(4):196–207.
3. Frith C. The psychology of volition. *Exp Brain Res* 2013; 229(3):289–99.
4. Moore JW. What Is the Sense of Agency and Why Does it Matter? *Front Psychol* 2016; 7:1272.
5. Synofzik M, Vosgerau G, Newen A. Beyond the comparator model: a multifactorial two-step account of agency. *Conscious Cogn* 2008; 17(1):219–39.
6. Insabato A, Pannunzi M, Deco G. Neural correlates of metacognition: A critical perspective on current tasks. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 71:167–75.
7. Vaccaro AG, Fleming SM. Thinking about thinking: A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies of metacognitive judgements. *Brain Neurosci Adv* 2018; 2
8. Moore JW, Fletcher PC. Sense of agency in health and disease: a review of cue integration approaches. *Conscious Cogn* 2012; 21(1):59–68.
9. Dewey JA, Knoblich G. Do implicit and explicit measures of the sense of agency measure the same thing? *PloS One* 2014; 9(10):e110118.
10. Moore JW, Obhi SS. Intentional binding and the sense of agency: a review. *Conscious Cogn* 2012; 21(1):546–61.
11. Moore JW, Middleton D, Haggard P, Fletcher PC. Exploring implicit and explicit aspects of sense of agency. *Conscious Cogn* 2012; 21(4):1748–53.
12. Chambon V, Sidarus N, Haggard P. From action intentions to action effects: how does the sense of agency come about? *Front Hum Neurosci* 2014; 8:320.
13. Farrer C, Frith CD. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage* 2002; 15(3):596–603.
14. Farrer C, Frey SH, Van Horn JD, Tunik E, Turk D, Inati S, et al. The angular gyrus computes action awareness representations. *Cereb Cortex* 2008; 18(2):254–61.
15. Nahab FB, Kundu P, Gallea C, Kakareka J, Pursley R, Pohida T, et al. The neural processes underlying self-agency. *Cereb Cortex* 2011; 21(1):48–55.
16. Spengler S, von Cramon DY, Brass M. Control of shared representations relies on key processes involved in mental state attribution. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(11):3704–18.
17. Leube DT, Knoblich G, Erb M, Grodd W, Bartels M, Kircher TTJ. The neural correlates of perceiving one's own movements. *NeuroImage* 2003; 20(4):2084–90.

18. Hughes G. The role of the temporoparietal junction in implicit and explicit sense of agency. *Neuropsychologia* 2018; 113:1–5.
19. Moore JW, Ruge D, Wenke D, Rothwell J, Haggard P. Disrupting the experience of control in the human brain: pre-supplementary motor area contributes to the sense of agency. *Proc Biol Sci* 2010; 277(1693):2503–9.
20. Ikeda A, Yazawa S, Kunieda T, Ohara S, Terada K, Mikuni N, et al. Cognitive motor control in human pre-supplementary motor area studied by subdural recording of discrimination/selection-related potentials. *Brain* 1999; 122 (Pt 5):915–31.
21. Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 1991; 11(11):3656–66.
22. Haggard P, Whitford B. Supplementary motor area provides an efferent signal for sensory suppression. *Cogn Brain Res* 2004; 19(1):52–8.
23. Zenon A, Sidibe M, Olivier E. Disrupting the Supplementary Motor Area Makes Physical Effort Appear Less Effortful. *J Neurosci* 2015; 35(23):8737–44.
24. Chambon V, Wenke D, Fleming SM, Prinz W, Haggard P. An online neural substrate for sense of agency. *Cereb Cortex* 2013; 23(5):1031–7.
25. Wolpe N, Rowe JB. Beyond the “urge to move”: objective measures for the study of agency in the post-Libet era. *Front Hum Neurosci* 2014; 8:450.
26. Baek K, Doñamayor N, Morris LS, Strelchuk D, Mitchell S, Mikheenko Y, et al. Impaired awareness of motor intention in functional neurological disorder: implications for voluntary and functional movement. *Psychol Med* 2017; 47(9):1624–36.
27. Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science* 2004; 303(5661):1208–10.
28. Miele DB, Wager TD, Mitchell JP, Metcalfe J. Dissociating neural correlates of action monitoring and metacognition of agency. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(11):3620–36.
29. Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM. The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action. *Neuroreport* 2001; 12(9):1879–84.
30. Gellman R, Gibson AR, Houk JC. Inferior olivary neurons in the awake cat: detection of contact and passive body displacement. *J Neurophysiol* 1985; 54(1):40–60.
31. Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Pütz B, et al. Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 2000; 403(6766):192–5.
32. Ito M. Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system. *Int J Neurol* 1970; 7(2):162–76.
33. Tanaka H, Ishikawa T, Kakei S. Neural Evidence of the Cerebellum as a State Predictor. *Cerebellum* 2019; 18(3):349–71.
34. Popa LS, Hewitt AL, Ebner TJ. Purkinje cell simple spike discharge encodes error

- signals consistent with a forward internal model. *Cerebellum* 2013; 12(3):331–3.
35. Ishikawa T, Tomatsu S, Izawa J, Kakei S. The cerebro-cerebellum: Could it be loci of forward models? *Neurosci Res* 2016; 104:72–9.
 36. Tracy JI, Faro SS, Mohammed F, Pinus A, Christensen H, Burkland D. A comparison of “Early” and “Late” stage brain activation during brief practice of a simple motor task. *Cogn Brain Res* 2001; 10(3):303–16.
 37. Saito N, Takahata K, Yamakado H, Sawamoto N, Saito S, Takahashi R, et al. Altered awareness of action in Parkinson’s disease: evaluations by explicit and implicit measures. *Sci Rep* 2017; 7.
 38. Kranick SM, Hallett M. Neurology of Volition. *Exp Brain Res* 2013; 229(3):313–27.
 39. Fried I, Haggard P, He BJ, Schurger A. Volition and Action in the Human Brain: Processes, Pathologies, and Reasons. *J Neurosci* 2017; 37(45):10842–7.
 40. Moretto G, Schwingenschuh P, Katschnig P, Bhatia KP, Haggard P. Delayed experience of volition in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(12):1324–7.
 41. Delorme C, Salvador A, Voon V, Roze E, Vidailhet M, Hartmann A, et al. Illusion of agency in patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Cortex* 2016; 77:132–40.
 42. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013; 28(7):863–73.
 43. Garibotto V, Romito LM, Elia AE, Soliveri P, Panzacchi A, Carpinelli A, et al. In vivo evidence for GABA(A) receptor changes in the sensorimotor system in primary dystonia. *Mov Disord* 2011; 26(5):852–7.
 44. Berman BD, Hallett M, Herscovitch P, Simonyan K. Striatal dopaminergic dysfunction at rest and during task performance in writer’s cramp. *Brain* 2013; 136(Pt 12):3645–58.
 45. Gernert M, Hamann M, Bennay M, Löscher W, Richter A. Deficit of striatal parvalbumin-reactive GABAergic interneurons and decreased basal ganglia output in a genetic rodent model of idiopathic paroxysmal dystonia. *J Neurosci* 2000; 20(18):7052–8.
 46. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011; 42(2):177–84.
 47. Sato K, Sumi-Ichinose C, Kaji R, Ikemoto K, Nomura T, Nagatsu I, et al. Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105(34):12551–6.
 48. Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant’Angelo A, Romano M, et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 2005; 128(Pt 8):1943–50.
 49. Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124(Pt 3):537–45.

50. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107(18):8452–6.
51. Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2005; 8(11):1491–3.
52. Ichinohe N, Mori F, Shoumura K. A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res* 2000; 880(1–2):191–7.
53. Chen CH, Fremont R, Arteaga-Bracho EE, Khodakhah K. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2014; 17(12):1767–75.
54. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(5):488–92.
55. Roze E, Lang AE, Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(4):484–90.
56. Peall KJ, Smith DJ, Kurian MA, Wardle M, Waite AJ, Hedderly T, et al. SGCE mutations cause psychiatric disorders: clinical and genetic characterization. *Brain* 2013; 136(Pt 1):294–303.
57. Peall KJ, Dijk JM, Saunders-Pullman R, Dreissen YEM, van Loon I, Cath D, et al. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia and SGCE: an international study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(1):4–11.
58. van Tricht MJ, Dreissen YEM, Cath D, Dijk JM, Contarino MF, van der Salm SM, et al. Cognition and psychopathology in myoclonus-dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(8):814–20.
59. Popa T, Milani P, Richard A, Hubsch C, Brochard V, Tranchant C, et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol* 2014; 71(5):612–9.
60. Ritz K, van Schaik BD, Jakobs ME, van Kampen AH, Aronica E, Tijssen MA, et al. SGCE isoform characterization and expression in human brain: implications for myoclonus-dystonia pathogenesis? *Eur J Hum Genet* 2011; 19(4):438–44.
61. Weissbach A, Werner E, Bally JF, Tunc S, Löns S, Timmann D, et al. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus–dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann Neurol* 2017; 82(4):543–53.
62. Hubsch C, Vidailhet M, Rivaud-Péchoux S, Pouget P, Brochard V, Degos B, et al. Impaired saccadic adaptation in DYT11 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(10):1103–6.
63. Carbon M, Raymond D, Ozelius L, Saunders-Pullman R, Frucht S, Dhawan V, et al. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology* 2013; 80(4):385–91.
64. van der Meer JN, Beukers RJ, van der Salm SMA, Caan MWA, Tijssen MAJ, Nederveen AJ. White matter abnormalities in gene-positive myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 2012; 27(13):1666–72.

65. Welter M-L, Grabli D, Karachi C, Jodoin N, Fernandez-Vidal S, Brun Y, et al. Pallidal activity in myoclonus dystonia correlates with motor signs. *Mov Disord* 2015; 30(7):992–6.
66. Beukers RJ, van der Meer JN, van der Salm SM, Foncke EM, Veltman DJ, Tijssen M a. J. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in myoclonus-dystonia. *Eur J Neurol* 2011; 18(6):906–12.
67. Kosutzka Z, Tisch S, Bonnet C, Ruiz M, Hainque E, Welter M-L, et al. Long-term GPi-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Mov Disord* 2019; 34(1):87–94.
68. Rughani AI, Lozano AM. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord* 2013; 28(3):282–7.
69. Roze E, Vidailhet M, Hubsch C, Navarro S, Grabli D. Pallidal stimulation for myoclonus-dystonia: Ten years' outcome in two patients. *Mov Disord* 2015; 30(6):871–2.
70. Kanovský P. Dystonia: a disorder of motor programming or motor execution? *Mov Disord* 2002; 17(6):1143–7.
71. Tinazzi M, Squintani G, Berardelli A. Does neurophysiological testing provide the information we need to improve the clinical management of primary dystonia? *Clin Neurophysiol* 2009; 120(8):1424–32.
72. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Loi M, Cossu G, et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? *Brain* 2007; 130(Pt 1):134–42.
73. Fiorio M, Tinazzi M, Ionta S, Fiaschi A, Moretto G, Edwards MJ, et al. Mental rotation of body parts and non-corporeal objects in patients with idiopathic cervical dystonia. *Neuropsychologia* 2007; 45(10):2346–54.
74. Müller SV, Gläser P, Tröger M, Dengler R, Johannes S, Münte TF. Disturbed egocentric space representation in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20(1):58–63.
75. Martino D, Lagravinese G, Pelosin E, Chaudhuri RK, Vicario CM, Abbruzzese G, et al. Temporal processing of perceived body movement in cervical dystonia. *Mov Disord* 2015; 30(7):1005–7.
76. Delorme C, Roze E, Grabli D, Mayer J-M, Degos B, Vidailhet M, et al. Explicit Agency in Patients with Cervical Dystonia: Altered Recognition of Temporal Discrepancies between Motor Actions and Their Feedback. *PLoS One* 2016; 11(8):e0162191.
77. Metcalfe J, Eich TS, Castel AD. Metacognition of agency across the lifespan. *Cognition* 2010; 116(2):267–82.
78. Opavský R, Hlušík P, Otruba P, Kaňovský P. Somatosensory cortical activation in cervical dystonia and its modulation with botulinum toxin: an fMRI study. *Int J Neurosci* 2012; 122(1):45–52.
79. Bright P, Hale E, Gooch VJ, Myhill T, van der Linde I. The National Adult Reading Test: restandardisation against the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth edition. *Neuropsychol Rehabil* 2018; 28(6):1019–27.

80. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12(5):224–31.
81. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8(1):77–100.
82. Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, Fahn S. The Unified Myoclonus Rating Scale. *Adv Neurol* 2002; 89:361–76.
83. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003; 18(3):303–12.
84. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 2003; 19(3):1233–9.
85. Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *NeuroImage* 2004; 21(1):450–5.
86. Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996; 6(3):342–53.
87. Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(6):663–72.
88. Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, Farhat WH, Zouari HG, Belke M, et al. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *NeuroImage* 2013; 78:224–32.
89. Streiner DL. Best (but oft-forgotten) practices: the multiple problems of multiplicity—whether and how to correct for many statistical tests. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(4):721–8.
90. Rachad L, El Kadmiri N, Slassi I, El Otmani H, Nadifi S. Genetic Aspects of Myoclonus–Dystonia Syndrome (MDS). *Mol Neurobiol* 2017; 54(2):939–42.
91. Butcher PA, Ivry RB, Kuo S-H, Rydz D, Krakauer JW, Taylor JA. The cerebellum does more than sensory prediction error-based learning in sensorimotor adaptation tasks. *J Neurophysiol* 2017; 118(3):1622–36.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : TARRANO CLEMENT

TITRE DE LA THESE : Étude du sens d'agentivité dans la dystonie myoclonique.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'agentivité repose sur des mécanismes rétrospectifs inférentiels et prospectifs prédictifs. Notre hypothèse se base sur une étude préliminaire réalisée dans la dystonie cervicale : une anomalie du sens d'agentivité pourrait être associée aux syndromes dystoniques.

Objectif : Rechercher s'il existe des anomalies du sens d'agentivité dans la dystonie myoclonique (DYT-SGCE) et en préciser les corrélats neuraux.

Méthode : Nous avons comparé des patients DYT-SGCE et des sujets contrôles dans une tâche « Magic » où le sujet devait réceptionner des cibles sur un écran d'ordinateur à travers différentes conditions expérimentales dont une définie par une perturbation visuo-motrice subtile (condition « Lag »). Le score composite d'agentivité était calculé à partir des jugements de contrôle et de performance dans chaque condition. Une mesure implicite de l'agentivité par une tâche de Libet a également été réalisée. Nous avons analysé en VBM des régions d'intérêt pour préciser les corrélats neuraux structurels du sens d'agentivité.

Résultats : 24 patients DYT-SGCE et 25 sujets contrôles comparables démographiquement (tous les $p < 0.05$) ont été inclus. Dans la tâche « Magic », en condition « Lag », les patients détectaient plus la perte de contrôle ($F_{1,48} = 26.04$, $p = 0.004$). Dans la tâche de Libet, il n'existait pas de différence entre les groupes (tous les $p > 0.05$). Le signal VBM était plus élevé dans le cervelet moteur chez les patients et corrélait négativement avec le score composite d'agentivité (tous les $p < 0,05$).

Conclusion : Il existe une anomalie d'agentivité dans la dystonie DYT-SGCE en lien avec des anomalies de la voie cérébello-thalamique.

MOTS CLES : Agentivité, Dystonie myoclonique, Imagerie par résonance magnétique, VBM, dystonie, Cervelet, Métacognition

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Sens of agency in myoclonus dystonia.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Agency is underpinned by inferential retrospective and predictive prospective mechanisms. Our hypothesis is based on a preliminary study with cervical dystonia patients: disruption of agency could be associated with dystonia.

Aim: To investigate if agency abnormalities in myoclonus dystonia (DYT-SGCE) exist and study their neuronal correlates.

Methods: We compared DYT-SGCE patients and healthy volunteers (HV) in a "Magic" task where subjects had to catch targets on a computer screen through different experimental conditions. The "Lag" condition was defined by a subtle visuo-motor disruption. A composite agency score was computed based on judgments of control and judgments of performance in each condition. An implicit measure of agency was also performed with a classic "Libet" task. We performed a VBM analysis of regions of interest to investigate structural neural correlates of agency.

Results: 24 DYT-SGCE patients and 25 HV comparable on demographic data (all $p < 0.05$) were included. In the "Magic" task, in "Lag" condition, patients detected more the loss of control ($F_{1,48} = 26.04$, $p = 0.004$). In the Libet task, there was no difference within groups (all $p > 0.05$). VBM signal was higher in motor cerebellum in patients group and was negatively correlated with the agency composite score (all $p < 0.05$).

Conclusion: There is abnormalities of sense of agency in myoclonus dystonia. Such disruption could be due to cerebello-thalamic pathway disturbances.

KEY WORDS : Agency, Myoclonus dystonia, Magnetic resonance imaging, VBM, Dystonia, Cerebellum, Metacognition