

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE  
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE  
ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

# THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 avril 2013

Par Céline RAMDANI

Date et lieu de naissance : 05 mars 1976 à Mont Saint Aignan (76)

## EFFETS DE LA VIGILANCE SUR LE CONTROLE DE L'ERREUR CHEZ L'HOMME : ETUDES COMPORTEMENTALES ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Pour obtenir le grade de DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

SPÉCIALITÉ : Neurosciences

### Membres du Jury de la Thèse :

Jean-Philippe AZULAY *examinateur* PU-PH, Hôpital de la Timone, MARSEILLE

Lionel BOURDON *examinateur* Professeur agrégé du Val de Grâce, IRBA BRETIGNY SUR ORGE

Thierry HASBROUCQ *directeur de thèse* Directeur de recherche, CNRS MARSEILLE

Perrine RUBY *rapporteur* Chargé de recherche, INSERM LYON-BRON

Franck VIDAL *directeur de thèse* Professeur des universités, Université AIX-MARSEILLE

Wery VAN DEN WILDENBERG *rapporteur* Assistant professor, University of AMSTERDAM



Pour étudier les effets de la baisse de la vigilance sur les mécanismes de contrôle de l'erreur, nous avons enregistré les activités électromyographique et électroencéphalographique lors d'une tâche de temps de réaction de choix (TR). Une baisse de vigilance a été obtenue lors de la première expérimentation par un éveil prolongé de 26 heures. Dans ce cas, il s'agissait de mettre en évidence quels indices, comportementaux et électrophysiologiques, du contrôle de l'erreur étaient affectés par la baisse de vigilance classiquement décrite lors des expériences de privation de sommeil. Puis, on a diminué le niveau de vigilance par voie pharmacologique en choisissant de n'affecter qu'une des voies neurochimiques impliquées dans l'éveil (voie histaminergique puis voie dopaminergique) pour déterminer si les indices du contrôle de l'erreur seraient ou non affectés de la même façon qu'après un éveil prolongé. Si oui, cela supposerait un effet redondant des systèmes neurochimiques impliqués dans l'éveil sur le contrôle de l'erreur, dans le cas contraire, cela supposerait une influence spécifique de ces différents systèmes sur le contrôle de l'erreur.

Le contrôle de l'erreur peut être décomposé en contrôle proactif (mis en œuvre avant l'exécution d'une erreur) et contrôle réactif (mis en œuvre après l'exécution d'une erreur). Si ce contrôle de l'erreur opère au cours d'un essai, il est dit en ligne et s'il s'opère d'un essai sur l'autre, il est dit hors-ligne.

**Résultats:** On n'a pas mis en évidence d'altération du contrôle proactif hors-ligne par une modification de la vigilance, quelle soit secondaire à un éveil prolongé, une déplétion dopaminergique ou une baisse de l'activité histaminergique. La privation de sommeil affecte le contrôle de l'erreur proactif en ligne et le contrôle de l'erreur réactif. La baisse de l'activité histaminergique n'affecte que le contrôle de l'erreur réactif et on n'a pas mis en évidence d'effets de la déplétion dopaminergique sur le contrôle de l'erreur.

**Conclusion:** Comme la privation de sommeil, les deux voies testées (dopaminergique et histaminergique) ont induit une baisse de la vigilance. Cependant, les effets observés sur le contrôle de l'erreur par la baisse de vigilance induite par la privation de sommeil n'étaient pas reproduits par la baisse de vigilance induite par les déplétions des activités dopaminergiques et histaminergiques, suggérant des influences spécifiques de ces deux voies sur le contrôle de l'erreur.

To study the impact of a vigilance decrease on error monitoring mechanisms in healthy participants, electromyogram and electroencephalogram were recorded during a choice reaction time task. The aim of experiment one was to decipher which indices of error monitoring at the behavioral and electrophysiological levels, were altered by sleep deprivation. The decrease in vigilance was obtained through an extended wakefulness of 26 hours. In experiments two and three, decreases in vigilance were obtained through pharmacological treatments. We attempted to selectively inhibit one arousal system (either by acting on the histaminergic or on the dopaminergic pathway), so as to determine whether indices of error monitoring would be affected in the same way than after extended wakefulness. Proactive (implemented before an error execution) and reactive modes (implemented after an error execution) of error monitoring were distinguished. Within each mode, we further distinguished on-line (implemented within-trial) and off-line (between-trials) processes.

**Results:** Proactive off-line monitoring was unaffected by the decrease in vigilance, whether this caused by extended wakefulness, histaminergic depletion or dopaminergic depletion). Sleep deprivation affected proactive on-line and off-line monitoring and reactive control. Histaminergic depletion affected only reactive control and reactive control seemed insensitive to dopaminergic depletion.

**Conclusion:** As sleep deprivation, both histaminergic and dopaminergic depletion induced decrease in vigilance. However, effects of sleep deprivation on error monitoring were entirely reproduced neither by histaminergic nor by dopaminergic depletion, suggesting specific influences of the corresponding systems on error monitoring.

***Mots clé / Key words:***

Contrôle de l'erreur, tâche de Simon, Temps de réaction (TR), Systèmes de l'éveil, Histamine, Dopamine, Privation de sommeil, électromyogramme

Error monitoring, Simon task, Reaction time (RT), Arousal systems, Histamine, Dopamine, Sleep deprivation, Electromyogram

Je remercie Perrine RUBY et Wery VAN DEN WILDENBERG de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie Jean-Philippe AZULAY de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail et d'être membre du jury.

Je remercie Lionel BOURDON qui, après avoir assisté à ma soutenance de thèse de médecine, m'a fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail et d'être membre du jury.

Je remercie Thierry HASBROUCQ et Franck VIDAL pour avoir encadré ce travail de thèse malgré un emploi du temps chargé et de nombreuses responsabilités. Ils ont su faire preuve de patience, de sollicitude et leurs conseils ont toujours été judicieux et précieux.

Je remercie Laurence pour son soutien, son aide, ses encouragements et sa confiance.

Je remercie toutes les personnes de l'IRBA Toulon et Marseille qui m'ont apporté leur aide et leur soutien de quelque façon que ce soit, Dominique, Jeannine, Sonia... Et l'équipe et l'ERRSO, pour plus encore : Bruno, Cédric, Jean-Eric, Jean-Jacques, Myriam, Nicolas et Olivier. Merci également à Cyrille BERANGER, pharmacien en chef de l'HIA Sainte Anne.

Je remercie la hiérarchie de l'IRBA pour son aide.

Je remercie toute l'équipe de LNC pour son accueil et son aide.

A ma famille, à mes amis, à tous ceux qui n'ont jamais hésité à m'aider, un grand merci.

Enfin, un immense merci mes loulous pour m'avoir supportée et entourée.

INTRODUCTION GENERALE.....p 3

CONTRIBUTION EXPERIMENTALE.....p 76

DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....p149

BIBLIOGRAPHIE..... p175

# INTRODUCTION GENERALE

I.	Avant-propos .....	6
II.	Traitement de l'information et contrôle de l'erreur.....	9
	A. Le paradigme de temps de réaction .....	10
	B. Chaîne de traitement de l'information sensori-motrice.....	12
	1. Organisation en processus.....	12
	2. Modèles de transmission de l'information.....	13
	a. Hypothèse de transmission discontinue .....	13
	b. Hypothèse de transmission continue.....	14
	3. Décomposition du TR .....	15
	C. Contrôle de l'erreur .....	19
	1. Contrôle de l'erreur proactif .....	20
	a. Contrôle de l'erreur proactif « hors-ligne » .....	20
	b. Contrôle de l'erreur proactif en ligne : profil d'activation/inhibition.....	21
	2. Contrôle de l'erreur réactif.....	28
	a. Contrôle réussi : Les ébauches d'erreur .....	28
	b. Echec du contrôle.....	29
	c. Indice central du contrôle réactif : la Négativité d'erreur .....	30
	d. Origine du contrôle réactif.....	33
III.	Conception psychologique et caractérisation physiologique des niveaux de vigilance...	35
	A. Conception psychologique : Situation <i>a priori</i> du système.....	35
	B. Caractérisations physiologique des niveaux de vigilance .....	36
	C. Modèle de régulation du sommeil .....	38
	1. Homéostasie du sommeil et de l'éveil .....	38
	2. Rythmes circadiens .....	39
	D. Régulation des états de veille et de sommeil.....	41
	1. Systèmes actifs pendant l'éveil, moins actifs pendant le sommeil lent et très peu actifs pendant le sommeil paradoxal .....	43
	a. Système noradrénergique du locus cœruleus .....	43
	b. Le système histaminergique des noyaux tubéromamillaires .....	44

c.	Le système orexinergique hypothalamique.....	45
d.	Le système sérotoninergique des noyaux du raphé .....	46
2.	Systèmes actifs pendant l'éveil, moins actifs pendant le sommeil lent et actifs pendant le sommeil paradoxal .....	46
a.	Le système pontomésencéphalique cholinergique.....	46
b.	Le système du télencéphal basal.....	47
c.	La formation réticulée glutamatergique.....	48
3.	Le système dopaminergique.....	48
4.	Systèmes de l'éveil, redondants ou spécifiques ?.....	50
IV.	Aspects méthodologiques et outils pour étudier le contrôle de l'erreur.....	51
A.	Paradigme pour étudier le contrôle de l'erreur.....	51
1.	Tâche de Simon.....	51
2.	Effet Simon .....	52
3.	Modèle de la double route.....	52
4.	Effets séquentiels type Gratton .....	57
5.	Résumé des indices pour étudier le contrôle de l'erreur.....	58
B.	Analyses de distributions, technique de vincentisation .....	59
C.	Electrophysiologie .....	60
1.	Electrogénèse cérébrale.....	60
a.	Au niveau du neurone .....	61
b.	Au niveau d'une population de neurones .....	63
c.	Electrogénèse cérébrale.....	65
2.	Techniques et mesures d'enregistrement .....	66
a.	Enregistrements EEG monopolaires conventionnels.....	67
b.	Potentiels évoqués.....	67
c.	Problèmes liés au recueil du signal .....	70
3.	Le Laplacien de surface .....	71
4.	PE étudiés.....	74

# I. Avant-propos

Toutes les situations qui décalent les horaires de sommeil en dehors des horaires classiques ou qui allongent la durée d'éveil au-delà de sa durée normale perturbent les états de vigilance (Akerstedt T., 2003, Lim et Dinges, 2008). Dans les domaines où le travail en continu est la règle (services médicaux, militaires en opération, industrie, transport, etc.), les heures précoces du matin (de 2 à 6 heures) ont été identifiées comme une période où le risque d'erreurs humaines, le nombre d'accidents et d'incidents de sécurité augmentent (Hobbs, 2010 ; revues : Dinges, 1995; Mitler *et al.*, 1988). L'étude de Bjener *et al.* (1955) sur le profil circadien de la survenue des erreurs, a mis en évidence un pic à 3 heures du matin et un creux à 15 heures.

Dans le domaine médical, un cas d'erreur humaine imputée à la baisse de vigilance (célèbre parce qu'il a conduit à la modification de la législation américaine) est celui qui a malheureusement concerné Libby Zion. Cette jeune fille de 18 ans est décédée le 5 mars 1984 à l'hôpital de New-York. Elle était entrée dans cet hôpital la nuit précédente car elle se plaignait de fièvre, d'une douleur à l'oreille et de ce qui semblait constituer des symptômes pseudo-grippaux. Après enquête, le décès a été attribué à une mauvaise évaluation diagnostique et à l'administration d'un traitement inapproprié. L'interne qui l'avait traitée était à son poste depuis 36 heures. Sa condamnation pénale fut à l'origine d'une réflexion dont le résultat fut une modification de la durée légale de travail des internes afin de diminuer le nombre d'erreurs médicales secondaires aux baisses de vigilance<sup>1</sup>.

Dans le domaine du transport, en France, selon une mise à jour récente, la somnolence au volant multiplie par 8 le risque d'accidents et un tiers des accidents mortels sur autoroute sont associés à la somnolence<sup>2</sup>. Aux Etats-Unis, une étude de la *Federal Railroad Administration* menée sur 5 ans, a révélé qu'environ 40% des accidents de train étaient imputables à une erreur humaine dont 25% étaient liées à une baisse de vigilance (Federal Railroad Administration, 2006).

Ce n'est probablement pas un hasard si la catastrophe nucléaire de Tchernobyl (26 avril 1986, 00h05, RSS Ukraine, URSS) et l'accident nucléaire de Three Mile Island (28 mars

---

<sup>1</sup> le code de la santé de l'état de New-York, section 405, également connu sous le nom de « loi Libby Zion », limite la quantité de travail des médecins résidents en milieu hospitalier dans l'État de New York à 80 heures par semaine (en moyenne sur une durée de 4 semaines) et la durée de travail à 24 heures d'affilée (Philibert *et al.*, 2002)

<sup>2</sup> <http://www.securite-routiere.gouv.fr/conseils-pour-une-route-plus-sure/conseils-pratiques/ma-conduite/fatigue>

1979, 4h du matin, Pennsylvanie, USA), conséquences d'erreurs humaines, ont eu lieu la nuit. Ces accidents ont résulté d'une suite d'actions inappropriées et d'une incapacité à gérer des dysfonctionnements qui, bien qu'inattendus et inhabituels, étaient contrôlables. De plus, les opérateurs ont persévéré dans l'erreur malgré des indications claires que leur évaluation initiale était erronée (Harrison et Horne, 2000). Il a d'ailleurs été montré que lorsque la vigilance diminue, les capacités à résoudre des problèmes difficiles sont altérées et les sujets ont tendance à persévérer même si les solutions qu'ils mettent en œuvre ne fonctionnent pas (Ellenbogen, 2005).

Au cours de son activité, l'être humain commet de nombreuses erreurs. Par exemple, l'observation d'un équipage aéronautique au cours de 3500 vols a permis de mettre en évidence une fréquence de 1 à 2 erreurs par heure (Helmreich, 2000.) mais ces erreurs ne causent heureusement pas toutes un accident. Cela s'explique par le fait que l'être humain est capable de détecter ses erreurs et de les récupérer dans 60 à 80% des cas (de Saint Maurice, 2011), à tel point que pour certains auteurs, la véritable expertise tient plus dans la capacité à détecter et corriger ses erreurs que dans la capacité à ne pas commettre d'erreurs (Helmreich, 2000).

En somme, pour empêcher la survenue d'erreurs, la détection et la correction des erreurs sont des éléments majeurs dans les comportements orientés vers un objectif.

Les capacités à détecter et à corriger les erreurs avant qu'elles n'aient été produites reposent sur les « fonctions exécutives ». Ces fonctions regroupent l'ensemble des processus nécessaires à la sélection et la coordination des opérations de traitements de l'information (Damasio, 1985 ; Duncan, 1986 ; Shallice, 1982). Cette supervision serait dévolue à un système superviseur (e.g, Baddeley, 1986). Selon Norman et Shallice (1986), les fonctions exécutives sont recrutées dans un nombre fini de situations dans lesquelles le sujet doit : 1) trouver une réponse appropriée à une situation nouvelle et/ou complexe pour laquelle il n'y a pas de réponse toute prête, 2) planifier une action ou prendre une décision, 3) inhiber une réponse spontanée et 4) corriger une erreur ou trouver des solutions à un problème. Dans ces deux dernières situations, c'est le contrôle de l'erreur qui est mis en jeu.

Pour qu'une erreur soit produite, il faut qu'elle n'ait été ni identifiée et ni corrigée à temps. Pour rendre compte de l'augmentation du nombre d'erreurs lors d'une baisse de la vigilance, on peut incriminer une défaillance de cette capacité de détection et de correction de l'erreur, ce qui revient à incriminer une défaillance du contrôle de l'erreur. De même, cette défaillance de contrôle de l'erreur pourrait rendre compte de ce phénomène de persévération

observé au cours de ces études de cas (Décès de L.Zion, « Tchernobyl », « Three-Mile island »).

La classification SRK (*Skills, Rules, Knowledge* = Hâbiletés, Règles, Connaissances) établie par Rasmussen (1983), définit trois types de comportement de l'opérateur (Vicente, 1999) : 1) le comportement basé sur les habiletés ou le comportement sensorimoteur (*skill based behavior*) : qui consiste en des schémas de comportement basés sur les habiletés (Rasmussen, 1990), par exemple : rouler à vélo. Le risque associé est l'erreur « de routine » ou d'inattention. Les erreurs de routine sont des erreurs dont on n'a pas conscience sur le champ (« *absent-minded* ») et qui résultent de l'échec de la réalisation du plan d'action prévu; 2) le comportement basé sur les règles (*rule based*), caractérisé par l'utilisation des règles et de procédures pour sélectionner une séquence d'action dans une situation de travail familière (Rasmussen, 1990). Le risque associé est d'activer une règle inadaptée à la situation ; et 3) le comportement basé les connaissances (*knowledge based*) qui représente un niveau plus avancé de raisonnement (Wirstad, 1988). Ce type de contrôle doit être employé lorsque la situation est nouvelle et inattendue. Le risque est de ne pas trouver soi-même une solution à partir de ses connaissances.

Pour étudier l'influence de la baisse de vigilance sur le contrôle de l'erreur, nous avons choisi de nous intéresser aux erreurs qui surviennent lors d'activités sensorimotrices. Les erreurs qui surviennent lors des activités sensorimotrices sont comparables aux erreurs de routine et peuvent résulter de l'échec de la mise en place de la chaîne de traitement ou du contrôle de l'erreur. On peut préciser que certaines erreurs peuvent être associées aux erreurs de règle puisque l'erreur peut résulter d'une erreur d'application de la règle d'association stimulus-réponse définie par la consigne.

Une baisse de vigilance a été obtenue lors de la première expérience par un éveil prolongé de 26 heures. Dans ce cas, il s'agissait de mettre en évidence quels indices du contrôle de l'erreur (qui seront explicités dans les paragraphes suivants) étaient affectés par la baisse de vigilance classiquement décrite lors des expériences de privation de sommeil. Puis, on a diminué le niveau de vigilance par voie pharmacologique en choisissant de n'affecter qu'un des systèmes neurochimiques impliquées dans l'éveil (système histaminergique puis système dopaminergique) pour déterminer si les indices du contrôle de l'erreur seraient ou non affectés de la même façon qu'après un éveil prolongé. Si oui, cela supposerait un effet redondant des systèmes neurochimiques impliqués dans l'éveil sur le contrôle de l'erreur, dans le cas contraire, cela supposerait des activités et une influence spécifiques de ces différents systèmes sur le contrôle de l'erreur.

## **II. Traitement de l'information et contrôle de l'erreur**

La chaîne de traitement de l'information sensori-motrice correspond à l'ensemble des transformations opérées par le système nerveux central sur un signal depuis sa présentation jusqu'à l'émission (éventuelle) d'une réponse appropriée à ce signal. Ces opérations de base prennent du temps. Si l'on contraint le système nerveux à réaliser les opérations mises en œuvre au cours de ce traitement en un temps minimal (situation de pression temporelle), on oblige le système nerveux à réaliser ces opérations de façon optimale et on se place alors dans de très bonnes conditions pour étudier ces opérations du traitement. En effet, si la chaîne de traitement de l'information fonctionne sans contrainte, on peut envisager que certaines transformations prennent plus de temps que nécessaire, ou sont exécutées à nouveau et que des retours en arrière d'une transformation à une autre soient possibles. Par analogie au système de traitement de l'information, prenons l'exemple d'une situation dans laquelle une personne doit se rendre d'un point A à un point B, par le chemin de son choix au cours d'un temps imparti, le point A représenterait l'entrée sensorielle et le point B, la réponse. Les chemins possibles constituent l'ensemble des processus ou opérations de traitement de l'information possibles pour résoudre la tâche, chaque chemin étant défini par une durée. En l'absence de contrainte temporelle, la personne peut emprunter différents chemins, certains étant plus longs que d'autres. En revanche, si une contrainte temporelle, lui spécifiant d'arriver le plus rapidement possible, lui est imposée, alors elle sera probablement contrainte d'emprunter le chemin le plus court pour se rendre du point A au point B. De même, si on demande à un sujet de réaliser une tâche sensorimotrice sous contrainte temporelle, on contraint le système de traitement de l'information à mettre en place l'arrangement des processus de traitement qui correspond à la solution la plus rapide, ce qui permet ainsi l'approche expérimentale de ces opérations de traitement (Sternberg, 1969, 1998; Theios, 1975).

Le paradigme du temps de réaction (TR) représente la situation prototypique d'étude du traitement de l'information dans les activités sensori-motrices sous pression temporelle. Le TR représente le temps pris par l'ensemble de la chaîne sensori-motrice depuis la présentation du stimulus jusqu'à l'émission de la réponse mécanique.

## A. Le paradigme de temps de réaction

Les travaux de Donders (1868) sont à l'origine de différents protocoles expérimentaux sur lesquels repose le paradigme du temps de réaction (TR). Ces protocoles expérimentaux mettent en jeu des tâches où on demande au sujet de répondre le plus rapidement possible et le plus précisément possible par un mouvement prédéterminé à chaque présentation d'un stimulus sensoriel particulier.

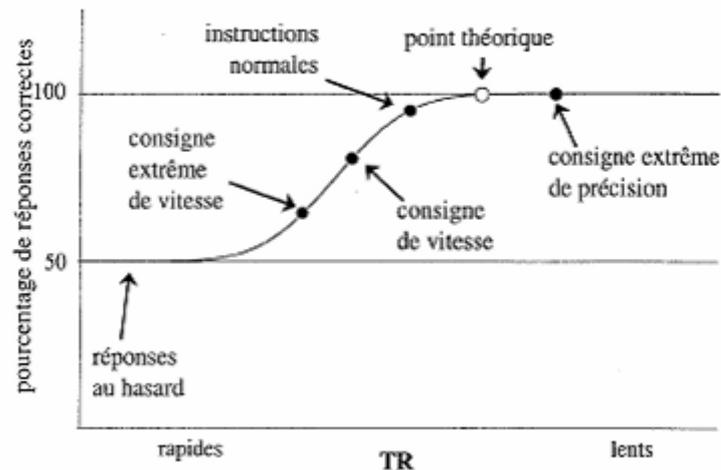
Classiquement, on distingue les tâches de « temps de réaction simple » des tâches de « temps de réaction de choix ». Dans les tâches de TR simple, une seule réponse motrice est à produire bien que la réponse à produire puisse être associée à plusieurs stimuli. Dans les tâches de temps de réaction de choix, plusieurs stimuli existent et chacun appelle une réponse particulière. Dans ce cas, le sujet ignore à chaque essai quel va être le signal présenté et donc quelle va être la réponse à produire. Un troisième type de tâche est représentée par les tâches de « Go/No-go ». Dans ce cas, deux stimuli sont présentés : un stimulus appelle une réponse (= Go, appuyer sur un bouton avec le pouce droit par exemple), l'autre stimulus n'appelle pas de réponse (= No-go).

Si la consigne est respectée (le sujet devant répondre le plus rapidement possible après l'apparition du stimulus) on contraint la durée de chaque transformation et leurs articulations entre elles, à la solution la plus rapide et le TR représente le temps minimal nécessaire pour effectuer les opérations mises en jeu au cours des processus du traitement de l'information requis pour cette tâche (Sternberg, 1969, 1998 ; Theios, 1975).

Cette contrainte temporelle joue un rôle essentiel en conditionnant les inférences que peut faire l'expérimentateur sur les processus de traitement de l'information impliquées dans la tâche à réaliser. Il convient donc de s'assurer que le sujet se soumet bien à l'impératif de vitesse qui lui est imposé. La notion de TR est, en effet, indissociable de celle d'erreur<sup>3</sup>: toutes choses égales par ailleurs, plus on répond vite, plus on commet d'erreurs, et moins on répond vite, moins on commet d'erreurs. Il existe donc une relation entre le TR moyen et la précision de la réponse qui suit une courbe dite « d'échange vitesse/précision » (Figure 1). Le sujet doit réaliser la tâche en se positionnant au plus près du point « instructions normales » de la courbe.

---

<sup>3</sup>Une erreur correspond au fait que les sujets donnent une autre réponse que celle requise (par exemple le sujet fournit une réponse droite au lieu d'une réponse gauche). Les anticipations ou les omissions ne sont pas à proprement parler considérées comme des erreurs.



**Figure 1 : Courbe d'échange vitesse-précision (« *speed-accuracy tradeoff* ») en TR de choix à deux éventualités (la probabilité *a priori* de chaque réponse est de 0,5) : pourcentage de réponses correctes (en ordonnée) en fonction du TR (en abscisse).**

Si l'on veut attribuer une variation de TR à un facteur expérimental<sup>4</sup> quel qu'il soit, il faut d'abord s'assurer qu'elle ne soit pas simplement imputable à un changement de stratégie correspondant à un déplacement sur cette fonction d'échange. D'après cette fonction, la précision est nulle lorsque le sujet ne prend pas le temps d'identifier le signal de réponse (essais qualifiés de « paris » : Yellot, 1971). Dans ce cas la consigne de précision n'a pas été respectée (= « réponses au hasard » sur la courbe). À l'inverse, la précision est maximale lorsque le sujet prend le temps d'être absolument certain de la réponse attendue avant de produire sa réponse (= « consigne extrême de précision » sur la courbe). Mais dans ce cas la contrainte temporelle peut ne pas avoir été respectée. Par définition, le TR théorique (= « point théorique » sur la courbe) correspond à une performance sans erreur. Pourtant, en pratique, il est difficile de s'assurer, sur la base d'un taux d'erreurs nul, que les sujets remplissent les exigences de rapidité imposées par la tâche de TR. C'est pourquoi, dans la plupart des cas, on demande au sujet de se situer légèrement en deçà du TR théorique. Le TR empirique (= « instructions normales » sur la courbe) correspond donc au TR moyen pour lequel on enregistre un faible pourcentage d'erreurs.

<sup>4</sup> Autre terme pour désigner les variables indépendantes qui sont les variables représentant les causes postulées des variations de la variable dépendante. La variable dépendante est la réponse du système aux différentes conditions expérimentales. Cette réponse est mesurée sur les sujets de l'expérience.

## B. Chaîne de traitement de l'information sensori-motrice

Les transformations opérées sur le signal au cours du traitement de l'information sont définies comme des processus actifs au cours desquels une information d'entrée est transformée en une information de sortie (Miller, 1988) : l'information de sortie du processus  $n$  est l'information d'entrée du processus  $n+1$  jusqu'à la production d'une réponse ; l'information circule de manière unidirectionnelle, en boucle ouverte, entre l'entrée sensorielle et la sortie motrice.

### 1. Organisation en processus

Dans le traitement de l'information en situation de TR de choix, on distingue classiquement au minimum trois types de processus, chaque processus pouvant être composé de plusieurs opérations :

- le processus perceptif (composé de la détection, la perception et l'identification du stimulus), au terme duquel le signal est identifié ;
- le processus de sélection de la réponse, au terme duquel la réponse à effectuer est choisie ;
- le processus moteur (composé de la mise en place du programme moteur et de l'exécution de la réponse), au terme duquel la réponse est exécutée.

Le traitement opéré au cours chacun de ces processus prend du temps. Le TR sera d'autant plus long que le nombre de processus (ou d'opérations) nécessaires à effectuer augmente ou qu'une (ou plusieurs) opération(s) prend plus de temps ; à l'inverse, le TR sera plus court si le nombre de processus (ou d'opérations) diminue ou qu'une (ou plusieurs) opération(s) prend moins de temps. Dans le cas de la tâche de TR « simple », il n'y a qu'une seule éventualité (par exemple répondre à droite à la présentation du stimulus) : le sujet n'a aucune incertitude sur le stimulus qui lui sera présenté ni sur la réponse qu'il devra fournir. Connaissant à l'avance le stimulus, ainsi que la réponse à fournir, le sujet peut sélectionner et programmer sa réponse avant la présentation du stimulus. Lorsque le stimulus est présenté, il n'a pas besoin de l'identifier, il suffit qu'il le détecte pour fournir la réponse. Ainsi les processus de sélection, de programmation et d'identification du stimulus ne font pas partie du TR simple (Klapp *et al.*, 1974; Rosenbaum, 1980). Ceci explique qu'en moyenne, le TR est plus court en situation de TR simple qu'en situation de TR de choix.

## 2. Modèles de transmission de l'information

Bien que la décomposition du traitement de l'information en processus soit aujourd'hui consensuelle, la façon dont les processus s'organisent dans le temps fait l'objet d'un débat. Selon une première hypothèse, l'information est transmise d'un processus au suivant en tout ou rien: le traitement s'opère de façon discontinue. Selon une seconde hypothèse, l'information est transmise d'un processus au suivant en plusieurs fois: le traitement s'opère de façon continue (voir Miller, 1988 pour une revue).

### a. Hypothèse de transmission discontinue

Pour les modèles qui stipulent que la transmission de l'information est discontinue, les processus transmettent le produit de leur traitement, en une seule fois, au processus suivant. Par exemple, le processus de sélection de la réponse commence lorsque le processus perceptif a transmis l'information résultant de son traitement. Il faut noter qu'un processus peut se poursuivre bien que l'information ait été transmise, mais l'information qui en résulte ne sera pas transmise (figure 2).

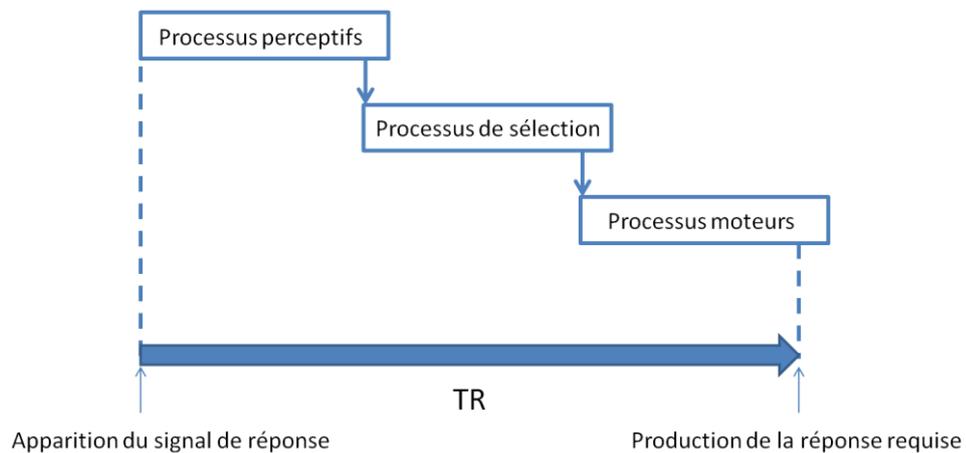


Figure 2 : Traitement discontinu de l'information. L'intervalle de temps séparant la présentation du stimulus de la réponse (temps de réaction, TR) est égal à la somme des durées de chaque processus (où la durée du processus est le délai entre le début du processus et le moment où la transmission de l'information aux processus suivants s'opère).

### ***b. Hypothèse de transmission continue***

Pour les modèles qui stipulent que la transmission de l'information est continue, les processus se déroulent en partie ou même en totalité, en même temps. Un processus peut commencer sur la base d'informations partielles que lui transmet le processus qui le précède, qui lui-même se poursuit. Par exemple, l'analyse partielle du stimulus conduit à un début de sélection de la réponse, puis à un début de programmation motrice, alors que l'analyse du stimulus se poursuit. Dans ce type de modèles, le traitement de l'information est un processus graduel basé sur l'accumulation d'information dans le temps (figure 3). Une certaine quantité d'information s'accumule au niveau d'un processus puis cette quantité d'information est transmise au processus d'aval. La quantité minimale (un quantum) d'information qui peut être transférée d'un processus à l'autre varie selon les modèles et confère à chaque modèle son caractère plus ou moins continu : plus le quantum d'information est petit, plus le traitement est continu et réciproquement, plus le quantum d'information est grand, moins le traitement est continu (l'extrême étant le traitement discontinu).

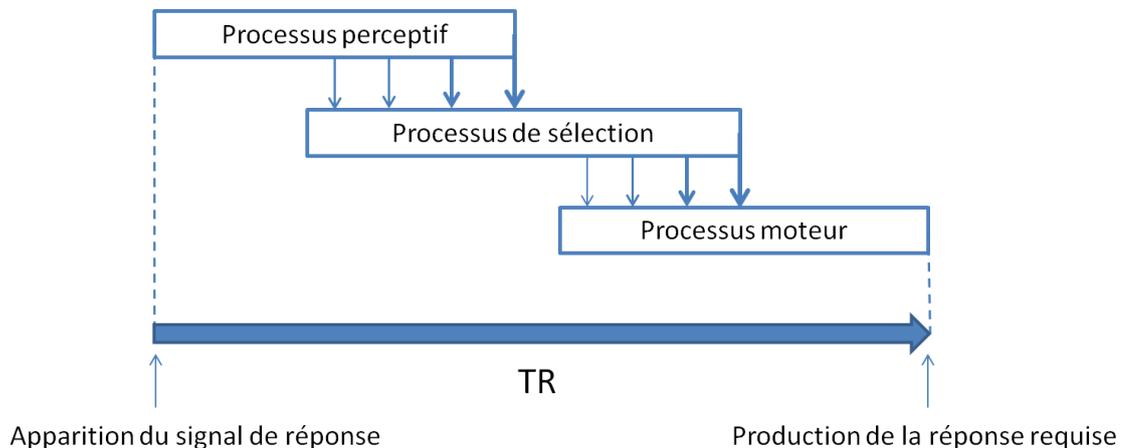


Figure 3: Traitement continu de l'information, organisation temporelle parallèle. L'épaisseur des traits symbolise la quantité d'information transmise d'une étape à l'autre. Le TR est ici, inférieur à la somme des durées de chaque processus.

Que le traitement soit discontinu ou continu, les opérations se déroulant au cours de chaque processus peuvent être effectuées de manière plus ou moins continue. Par exemple, pour la perception des stimuli qui possèdent différents attributs (couleur, forme, position,...), les opérations qui conduisent à la perception de chacune de ces caractéristiques attributs peuvent se dérouler en continu.

Il ne faut pas confondre organisation temporelle et organisation anatomique du traitement de l'information. Si on imagine qu'un des processus est implémenté dans

différentes structures, ces structures sont susceptibles de travailler en parallèle du point de vue anatomique, mais elles ne transmettent le produit de leur travail aux structures d'aval qu'une fois celui-ci terminé ; on se trouve dans un cas de figure où l'organisation structurale est parallèle, mais l'architecture temporelle est discontinue. Il est donc important de souligner que l'agencement des groupes de processus dans le temps ne préjuge en rien de leur implémentation anatomique et réciproquement.

Les données comportementales seules ne permettent pas de trancher entre l'hypothèse où le traitement s'opère de façon discontinue et l'hypothèse où le traitement s'opère de façon continue car le TR représente le produit final de la chaîne de traitement alors que l'organisation temporelle du traitement de l'information dépend des propriétés de la transmission entre processus (Hasbroucq *et al.*, 2002).

### **3. Décomposition du TR**

Depuis une vingtaine d'années, une nouvelle stratégie expérimentale, consistant à utiliser des modifications d'activités physiologiques comme indices intermédiaires du traitement effectué par le système nerveux entre le stimulus et la réponse, a été développée. L'interprétation de ces indices nécessite que les relations entre l'activité neurale analysée et le traitement de l'information soient explicitées par ce que Teller (1984) a appelé une « fonction d'indexation ». Les hypothèses testées dans le cadre de cette approche doivent rendre compte des relations fonctionnelles entre les indices physiologiques mesurés et le TR. Elles sont donc soumises à un processus de validation croisée (modélisation – expérimentation) qui permet à la fois de tester les modèles et de préciser la signification fonctionnelle des activités physiologiques mesurées. Cette stratégie générale, qui caractérise les Neurosciences Cognitives (Requin, 1987) s'est révélée particulièrement efficace dans le domaine des activités sensorimotrices.

Dans le cadre de cette stratégie, on peut décomposer le TR en deux intervalles par rapport à une transition d'activité électrophysiologique liée au traitement de l'information en cours. Ainsi, l'effet de tout facteur sur le TR sera égal à la somme des effets produits par ce facteur sur les intervalles. Dans l'hypothèse où certains facteurs affectent seulement la durée de certains processus (hypothèse d'influence sélective), cette décomposition permet de déterminer si les opérations réalisées de part et d'autre de la transition d'activité enregistrée sont réalisées de façon continue ou discontinue.

- Si ces opérations sont réalisées de façon discontinue, trois cas de figure doivent être distingués.

- *le facteur agit sur des opérations réalisées avant la transition d'activité enregistrée.* Son effet sur l'intervalle précédant la transition doit être égal à son effet sur le TR.

- *le facteur agit sur les opérations dans lesquelles la transition d'activité est impliquée.* Dans ce cas, le facteur doit affecter les deux intervalles mesurés

- *le facteur agit sur l'intervalle suivant la transition d'activité.* Son effet sur cet intervalle doit alors être égal à l'effet qu'il produit sur le TR.

- Si ces opérations sont réalisées de façon continue, leurs durées respectives sont liées. Plus généralement, la durée d'une opération dépend de la durée de l'opération précédente et détermine la durée de l'opération suivante. Il s'en suit que l'effet d'un facteur sur une opération se répercute sur la durée des opérations suivantes. Deux cas seulement doivent être distingués :

- *le facteur agit sur des opérations situées avant la transition ou sur des opérations dans lesquelles la transition d'activité est impliquée.* Il doit affecter les deux intervalles mesurés.

- *le facteur agit sur l'intervalle suivant la transition d'activité.* Dans ce cas, son effet sur cet intervalle doit être égal à l'effet qu'il produit sur le TR.

Grâce aux techniques d'enregistrement et d'analyse de l'activité neuronale unitaire chez le singe, Mouret et Hasbroucq (2000) ont étudié le début des changements d'activité neuronale. La date de cet évènement présente un intérêt particulier pour l'étude de l'architecture sensori-motrice, puisqu'elle correspond au moment où, une fois réalisée la synthèse des informations reçues d'autres neurones, la cellule enregistrée commence à engendrer le message qu'elle va transmettre à celles qui la suivent dans la chaîne sensorimotrice. Ces changements d'activité ont été caractérisés comme sensoriel ou moteur, à la fois sur la base de l'examen qualitatif des conditions dans lesquels ils apparaissaient et sur la base de leur variabilité par rapport aux dates respectives du stimulus et de la réponse. Les résultats plaident en faveur d'une transmission de l'information discontinue : ils montrent

qu'un facteur expérimental connu pour affecter le processus décisionnel<sup>5</sup> agit spécifiquement en amont des processus moteurs (Hasbroucq *et al.*, 2002).

Chez l'homme, l'électromyographie (EMG) de surface a permis de décomposer le TR en deux composantes chronométriques par rapport à une transition d'activité électrophysiologique (le début de la bouffée EMG) : le temps prémoteur (TPM) et le temps moteur (TM) (Botwinick et Thompson, 1966 ; Hasbroucq *et al.*, 2002). Le TPM correspond à l'intervalle de temps séparant la présentation du stimulus du début de l'activité musculaire du muscle impliqué dans la réponse alors que le TM correspond à l'intervalle de temps entre le début de cette activité musculaire et la réponse mécanique (Figure 4). Il est généralement admis que le TPM reflète plutôt des processus sensoriels et centraux (Hasbroucq *et al.*, 2002) alors que le TM reflète plutôt des processus périphériques d'exécution (Hasbroucq *et al.*, 1995). Cette décomposition du TR a une signification fonctionnelle. En effet, le TPM et le TM sont deux périodes indépendantes : l'une peut varier sans que l'autre soit affectée, ce qui permet d'inférer l'impact du facteur expérimental étudié sur la chaîne de traitement de l'information. Ainsi, Rihet *et al.* (1999) ont montré que la prise de fluvoxamine (inhibiteur de la recapture de sérotonine) diminue le TR : cet effet est en fait uniquement dû à une diminution du TM. En d'autres termes, seuls les processus d'exécution sont affectés par la prise de fluvoxamine. De la même façon on a pu montrer qu'un facteur expérimental qui affecte le processus décisionnel est sélectif du TPM : le TPM est plus long dans les situations incongruentes que dans les situations congruentes, mais le TM n'est pas affecté (Burle et Bonnet, 1999; Hasbroucq *et al.*, 2001; Hasbroucq *et al.*, 1999). L'existence de cette double dissociation confirme que le TPM et le TM sont bien indépendants. D'autres études ont montré que ces deux intervalles peuvent également varier dans le même sens, par exemple la consigne de vitesse-précision affecte le TPM et le TM dans le sens d'une diminution lorsque les sujets doivent privilégier la vitesse d'exécution des réponses plutôt que leur précision (Possamaï *et al.*, 2002). Le TPM et le TM peuvent aussi varier en sens inverse : En comparant le TPM et le TM des erreurs et des réponses correctes, Allain *et al.* (2004) ont montré que le TPM des erreurs est plus court que celui des réponses correctes et le TM des erreurs est plus longs que celui des réponses correctes.

---

<sup>5</sup> La congruence stimulus-réponse fait référence à la relation spatiale qui existe entre la position du stimulus et le côté de réponse qu'il appelle. La congruence stimulus-réponse affecte le processus décisionnel.

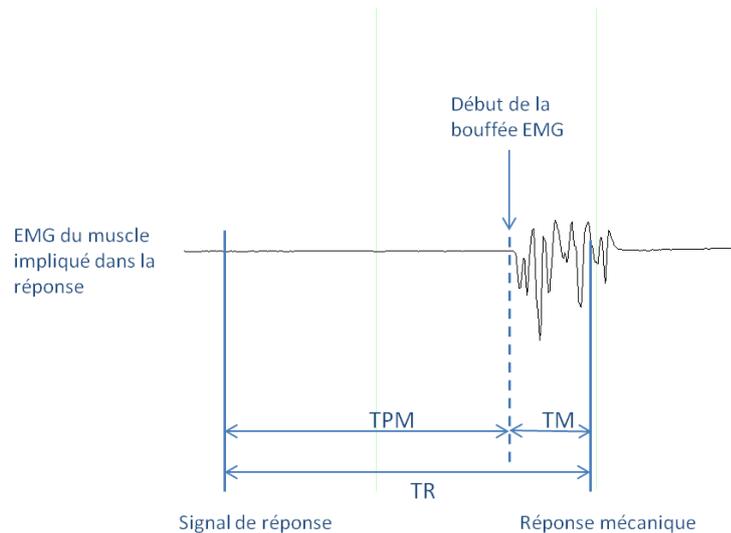


Figure 4 Décomposition du TR : l'enregistrement de l'activité EMG permet de décomposer le TR en deux intervalles, le temps pré-moteur (TPM), qui correspond à l'intervalle de temps séparant la présentation du signal de réponse du début de l'activité EMG ; le temps moteur (TM) qui correspond à l'intervalle de temps séparant le début de l'activité EMG de la réponse mécanique.

Dans les situations de TR de choix, le mouvement à réaliser est le plus souvent très simple. Les mouvements étudiés sont rapidement très bien appris et donc programmés. C'est très avantageux en termes de vitesse d'exécution et de stabilité (faible variance dans l'exécution) des réponses. Mais ce mode de fonctionnement présente un sérieux défaut : si le programme mis en œuvre n'est pas adapté ou est défaillant, son exécution conduira à l'erreur. Il semblerait donc utile qu'il existe un « garde fou » capable de compenser ce défaut. Ce « garde-fou » pourrait être constitué par un système de « contrôle de l'erreur » qui agirait en parallèle de la chaîne de traitement de l'information. Ce système superviserait le bon déroulement de la chaîne de traitement de l'information et, si un problème survenait, déclencherait des mécanismes de compensation (exemple, une tentative de rattrapage des erreurs). Pour étudier le contrôle de l'erreur, il faut des situations expérimentales qui permettent de contrôler les circonstances dans lesquelles le système nerveux est pris en défaut. Il faut donc, pour étudier ce système de contrôle de l'erreur, que d'une part la situation expérimentale entraîne un risque d'erreurs non négligeable et d'autre part contraindre le système nerveux pour le pousser à la faute. L'utilisation de tâches de TR de choix est particulièrement appropriée car la pression temporelle pousse les sujets à leurs limites ce qui les conduit à commettre des erreurs.

## C. Contrôle de l'erreur

Le système nerveux doit tenir compte des variations de son environnement et des exigences de la tâche dans laquelle il est impliqué : il s'adapte au contexte. Cette flexibilité cognitive repose sur ce qu'il est convenu d'appeler les « fonctions exécutives ». Dans cette acception très générale, ces fonctions regroupent l'ensemble des processus nécessaires à la sélection et à la coordination des opérations de traitement de l'information (Damasio, 1985; Duncan, 1986; Shallice, 1982). Cette supervision serait dévolue à un superviseur (e.g. Baddeley, 1986). Les notions de fonctions exécutives et de superviseur constituent une heuristique intéressante pour appréhender nombre d'erreurs commises dans la vie quotidienne et pour décrire les troubles fonctionnels observés dans de nombreuses pathologies (maladie d'Alzheimer, démence fronto-temporale, maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale, la schizophrénie, l'autisme, la dépression) et présentés par les patients atteints de lésions du lobe frontal (Baddeley et Wilson, 1988).

Le paradigme de TR permet de quantifier et d'étudier de façon détaillée l'engagement du superviseur dans la prise de décision, la planification de l'action, l'inhibition des réponses et le contrôle de l'erreur auquel nous nous intéressons précisément. Selon l'hypothèse du double mécanisme de contrôle (dual mechanisms of control = DMC ; Braver, 2012), on peut distinguer deux modes de contrôle cognitif : un mode proactif et un mode réactif. Dans ce contexte et sur la base d'arguments empiriques, on a été amené à distinguer deux modes de contrôle de l'erreur: le contrôle de l'erreur « proactif » et le contrôle de l'erreur « réactif ».

Le contrôle de l'erreur sera proactif quand il est mis en œuvre pour prévenir l'exécution d'une erreur, et réactif quand il est mis en œuvre pour remédier à l'exécution d'une erreur. Le début de l'exécution d'une erreur est déterminé grâce à l'enregistrement de l'EMG de surface dans le paradigme du TR. Une bouffée EMG qui survient du côté opposé à la réponse requise est une erreur. Dans le cas où cette bouffée EMG d'erreur n'est pas suivie de réponse mécanique on parlera d'ébauche d'erreur.

En fait, le contrôle est proactif quand il est mis en œuvre *avant* le début de la bouffée EMG d'une erreur (qu'elle soit ou non suivie d'une réponse mécanique) et réactif quand il est mis en œuvre *après* le début de la bouffée EMG d'une erreur.

## **1. Contrôle de l'erreur proactif**

Le terme de proactif a été choisi car ce contrôle de l'erreur est mis en jeu afin de prévenir la survenue d'une erreur. On peut distinguer deux types d'ajustements proactifs. Le premier est mis en œuvre avant le début de l'essai : il s'exerce « hors-ligne » et concerne les processus préparatoires, le second est mis en œuvre au cours des essais, il opère donc « en-ligne ».

### ***a. Contrôle de l'erreur proactif « hors-ligne »***

On a montré que d'une part, le TR d'une réponse correcte qui suit une erreur est plus long que le TR d'une réponse correcte qui suit une autre réponse correcte (Rabbitt, 1966 ; Gehring *et al.*, 1993 ; Nieuwenhuis *et al.*, 2001.) et que d'autre part, après une erreur, la probabilité de commettre une erreur diminue (les sujets sont plus précis ; Laming, 1979). A l'inverse, après plusieurs réponses correctes, les sujets accélèrent au risque de commettre une nouvelle erreur et le TR des réponses correctes qui précèdent une erreur est en moyenne plus court que le TR des réponses correctes qui précèdent une réponse correcte (Allain *et al.*, 2009 ; Rabbitt, 1979, 1981 ; Smith et Brewer, 1995). On peut interpréter ces résultats en terme d'échange vitesse/précision : les sujets sont plus prudents après une erreur et ralentissent pour éviter de commettre une autre erreur. En revanche, ils sont moins prudents après plusieurs réponses correctes et accélèrent jusqu'à commettre une nouvelle erreur. Ces résultats montrent que d'un essai à l'autre, les sujets adoptent une stratégie différente. Les conséquences de ce changement stratégique se traduisent par un changement de position sur la fonction d'échange vitesse/précision à chaque essai (Logan, 1985). Admettre l'existence d'un système de contrôle de l'erreur proactif hors-ligne permet de rendre compte de ces faits expérimentaux. Au cours d'un bloc d'essais, le ralentissement post-erreur et l'accélération pré-erreur témoignent de la mise en place d'ajustements (micro-échanges : Osman *et al.*, 2000). D'un bloc à l'autre, on parle de macro-échanges, il s'agit d'un changement de stratégie adopté par le sujet (soit il répond plus vite et commet plus d'erreurs, soit il répond plus lentement et commet moins d'erreurs); Dans les deux cas (micro et macro échanges), les ajustements reflètent un déplacement sur la courbe d'échange vitesse/précision.

## ***b. Contrôle de l'erreur proactif en ligne : profil d'activation/inhibition***

Dans des tâches de TR de choix bimanuel, l'activation des structures motrices impliquées dans la réponse requise s'accompagne d'une inhibition du système cortico-motoneuronal impliqué dans la réponse alternative (pour une revue, voir Burle *et al.*, 2004). Ce profil d'activation / inhibition s'observe à plusieurs niveaux hiérarchiques de la commande motrice, par plusieurs méthodes physiologiques indépendantes (figure 5).

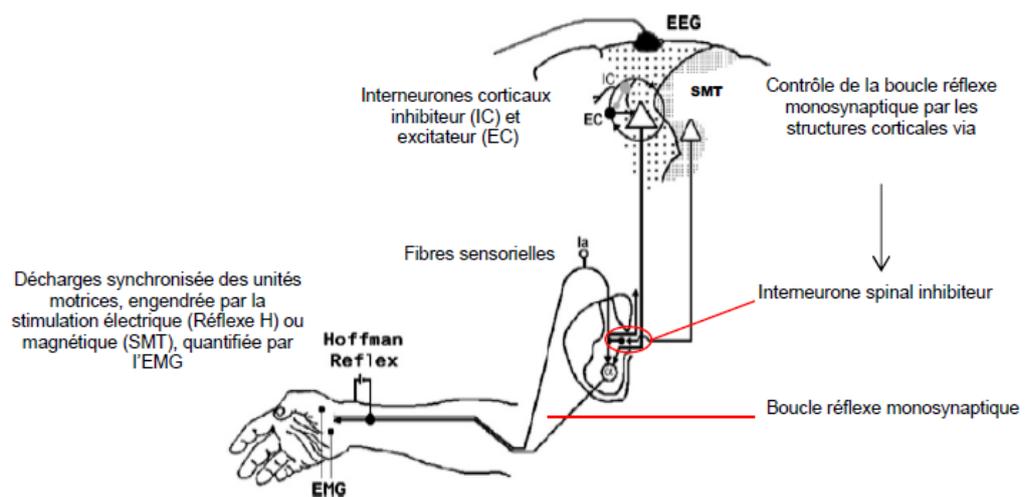


Figure 5 : Représentation de la voie cortico-spinale et des 4 techniques utilisées pour mettre en évidence le profil d'activation/inhibition : réflexe H, stimulation magnétique transcrânienne (SMT), électroencéphalogramme (EEG) et électromyographie (EMG). D'après Burle *et al.* (2004). Sur cette figure, l'électrode EEG est positionnée directement sur le cortex alors que dans nos expériences, les électrodes sont positionnées sur le cuir chevelu. Cependant, après transformation laplacienne (voir partie méthodologie), l'activité enregistrée par une électrode donne une bonne estimation du corticogramme sous cette électrode (Gevins, 1989).

1) *Au niveau le plus périphérique (spinal)* : Hasbroucq *et al.* (2000) ont étudié le gain de la boucle monosynaptique grâce à la technique du réflexe de Hoffman (H). Ces auteurs ont montré une augmentation du réflexe évoqué dans les muscles impliqués dans la réponse à fournir, par une levée de l'inhibition présynaptique, et une diminution du réflexe évoqué dans le muscle impliqués dans la réponse non requise, 35 ms avant le début de la bouffée EMG. Ce profil d'augmentation/diminution était évalué par l'amplitude EMG de la réponse musculaire réflexe (figure 6).

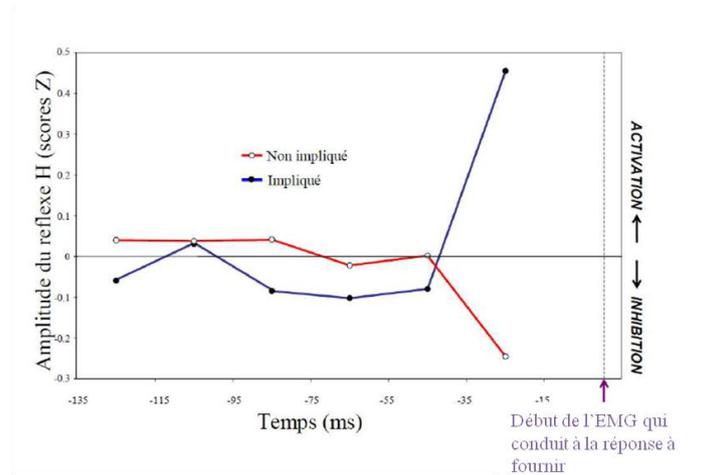


Figure 6 : Amplitude (scores Z) du réflexe H en fonction du temps précédant la réponse requise par la consigne de la tâche de TR. Le zéro du temps correspond au début de l'activité EMG qui conduit à la réponse à fournir.

2) *Au niveau central* (voie cortico-spinale) : Grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), Burle *et al.* (2002) ont obtenu un profil d'activation/inhibition similaire au niveau intracortical. Ces auteurs ont étudié l'évolution de l'excitabilité du cortex moteur primaire au cours du TR.

La technique du choc unique permet de stimuler de manière focale le cortex moteur, par les courants électriques induits (Barker *et al.*, 1985). Cette stimulation recrute deux populations d'interneurones (figures 5 et 7). La première population est excitatrice (EC sur la figure 5) et projette directement sur les neurones pyramidaux. Elle est responsable du potentiel évoqué moteur (MEP sur la figure 7), dont l'amplitude reflète le degré d'excitabilité de la voie cortico-spinale (Meyer *et al.*, 1994 ; Terao et Ugawa, 2002). La deuxième population est inhibitrice (IC sur la figure 5). Elle est essentiellement responsable de la période de silence (figure 7), c'est à dire de la suppression de l'activité musculaire tonique durant une courte période après la stimulation (Burle *et al.*, 2002a). La période de silence reflète le recrutement des interneurones corticaux inhibiteurs (Davey *et al.*, 1994 ; Roick *et al.*, 1993 ; Schnitzler et Benecke, 1994 ; Uncini *et al.*, 1993).

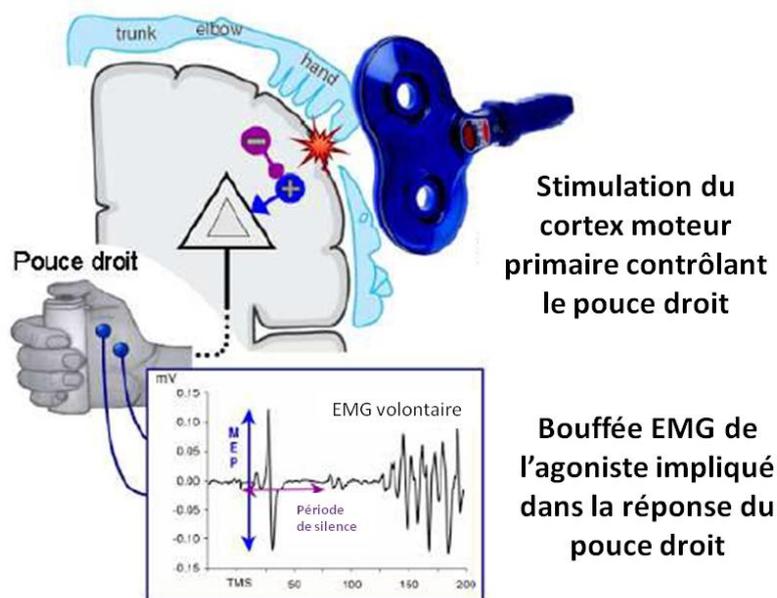


Figure 7 : Illustration d'un protocole de stimulation magnétique transcranienne. La stimulation induite par une bobine (ici en forme de 8) d'une région particulière recrute deux populations d'interneurones, dont la première excitatrice projette directement sur les cellules pyramidales corticofuges et est responsable du potentiel évoqué moteur (MEP sur le schéma) et la seconde population inhibitrice, projette sur les interneurones excitateurs et est responsable de la période de silence qui se manifeste par une courte période où l'activité du muscle est supprimée (d'après van den Wildenberg *et al.*, non publié)

Un raccourcissement de la période de silence témoigne d'une activation alors qu'un allongement de la période de silence témoigne d'une inhibition. Burle *et al.* (2002) ont mis en évidence, juste avant l'émission de la réponse, un raccourcissement de la période de silence lors de la stimulation du cortex moteur primaire (M1) controlatéral (c'est-à-dire, impliqué dans la réponse à produire) et un allongement de la période de silence lors de la stimulation de M1 ipsilatéral (c'est-à-dire, impliqué dans la réponse à ne pas produire). Cette diminution/augmentation de la période de silence témoigne de l'augmentation/diminution de l'excitabilité du cortex moteur primaire stimulé (figure 8). Lorsque le cortex moteur stimulé est impliqué dans la réponse il est activé, lorsqu'il ne l'est pas, il est inhibé.

Ce profil d'activation/inhibition observé au niveau cortico-spinal par la SMT correspond au profil d'activation/inhibition observé au niveau spinal par Hasbroucq *et al.* (2000).

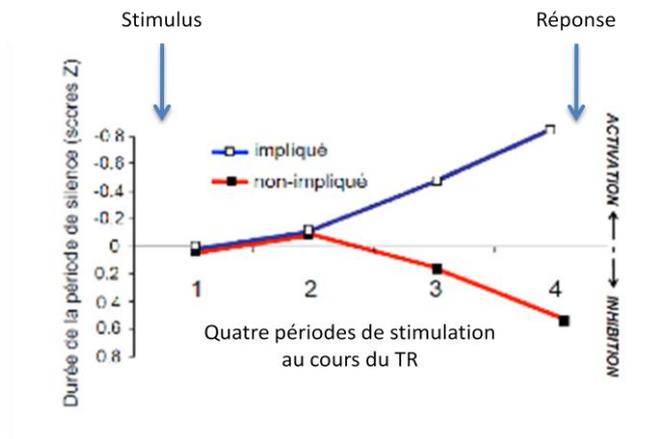


Figure 8 : Durée de la période de silence (exprimée en Z-score) en fonction des périodes de stimulation (1, 2, 3 et 4) au cours du TR. La diminution de la période de silence est interprétée comme une activation alors que l'augmentation de la durée de la période de silence est interprétée comme une inhibition.

3) *Au niveau central* (neurones pyramidaux) : Grâce à la transformation Laplacienne, ce profil a été démasqué en EEG (Vidal *et al.*, 2003 ; Praamstra et Seiss, 2005). Il survient juste avant le début de la bouffée EMG du muscle impliqué dans la réponse à produire. Il s'observe sous la forme d'une onde négative et de façon symétrique et concomitante, d'une onde positive, au-dessus des aires sensorimotrices primaires (SM1) respectivement controlatérale et ipsilatérale à la main qui répond (figure 9).

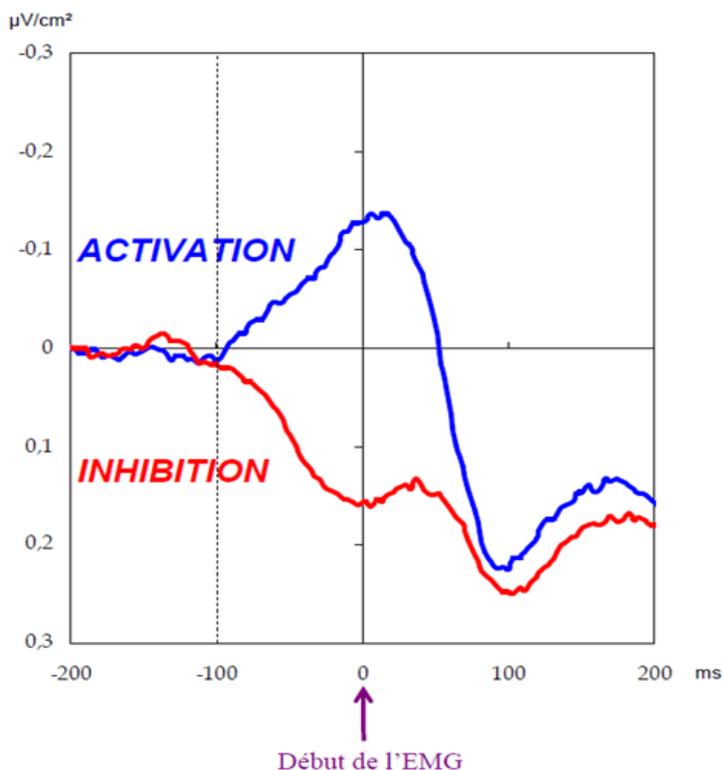


Figure 9 : Amplitude du Laplacien de surface (ordonnée :  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ) au-dessus des aires sensorimotrices primaires controlatérale (trait bleu) et ipsilatérale (trait rouge) à la réponse, en fonction du temps (abscisse : ms). Le trait vertical correspond au début de l'activité électromyographique pris comme zéro du temps. Le trait vertical en pointillé correspond à la date -100 ms (d'après Vidal *et al.*, 2003).

La négativité correspond à une activation dont les bases physiologiques sont bien établies : sa relation temporelle avec le début de l'EMG indique qu'elle correspond à la pente initiale du potentiel moteur (« motor potential» ou MP, Deecke, *et al.*, 1969 ). D'après des données intra-corticales obtenues chez le singe (Arezzo et Vaughan, 1975 Arezzo et Vaughan 1980) et des corticogrammes humains (Neshige, *et al.*, 1988 Ikeda *et al.*, 1995) enregistrés avant des mouvements spontanés d'une main, on sait que cette composante représente l'activation du cortex moteur controlatéral à la main qui doit répondre et plus spécifiquement, qu'elle provient de la couche V de l'aire 4. On peut conclure que cette activation correspond à l'élaboration de la commande motrice, laquelle est émise à partir du cortex controlatéral à la main qui répond (Meynier *et al.*, 2009 ; Tandonnet *et al.*, 2003).

La positivité ipsilatérale a été moins bien étudiée mais un faisceau d'arguments (cf. études précédentes : réflexe H et SMT) suggèrent qu'elle reflète une inhibition du cortex moteur primaire ipsilatéral à la réponse, c'est-à-dire le cortex non impliqué dans la réponse à produire et impliqué dans la réponse à ne pas produire (Vidal *et al.*, 2003 ; Taniguchi *et al.*, 2001).

Bien que des connexions inhibitrices transcalleuses, interhémisphériques, entre les deux cortex moteurs aient été mises en évidence chez le chat (Asanuma et Okuda, 1962) et l'homme (Ferber *et al.*, 1992), des données publiées récemment (Vidal *et al.*, 2011) écartent définitivement l'idée selon laquelle, cette inhibition ipsilatérale n'est que la simple conséquence de ce « câblage » interhémisphérique. En effet, cette inhibition dépend de façon critique, du contexte de la tâche et elle est absente lorsqu'il n'y a pas de choix bimanuel requis. Dans les situations de choix bimanuel, on a proposé (Burle *et al.*, 2004 ; Carbonnell *et al.*, 2004 ; Vidal *et al.*, 2003) que cette inhibition pourrait participer à la prévention des erreurs : il faut d'une part, activer la bonne réponse et d'autre part, inhiber la réponse à ne pas produire pour s'assurer que la bonne réponse soit produite et ainsi prévenir les erreurs. Dans la situation de Go/No-go (figure 10), une seule réponse est possible : le risque de commettre une erreur de côté (activation de la mauvaise main) est nul et de ce fait, le sujet ne commet pas ce type d'erreur. Dans cette situation, on ne met pas en évidence d'inhibition ipsilatérale (Vidal *et al.*, 2011). Cette inhibition semble impliquée dans la prévention des erreurs, il s'agit donc bien d'un indice du contrôle de l'erreur. Elle est mise en œuvre avant le début de la bouffée EMG, c'est du contrôle de l'erreur proactif. Enfin, elle est mise en œuvre au cours de l'essai, c'est du contrôle de l'erreur proactif en ligne. En conséquence, cette inhibition ipsilatérale témoignerait de l'existence d'un contrôle de l'erreur proactif en ligne.

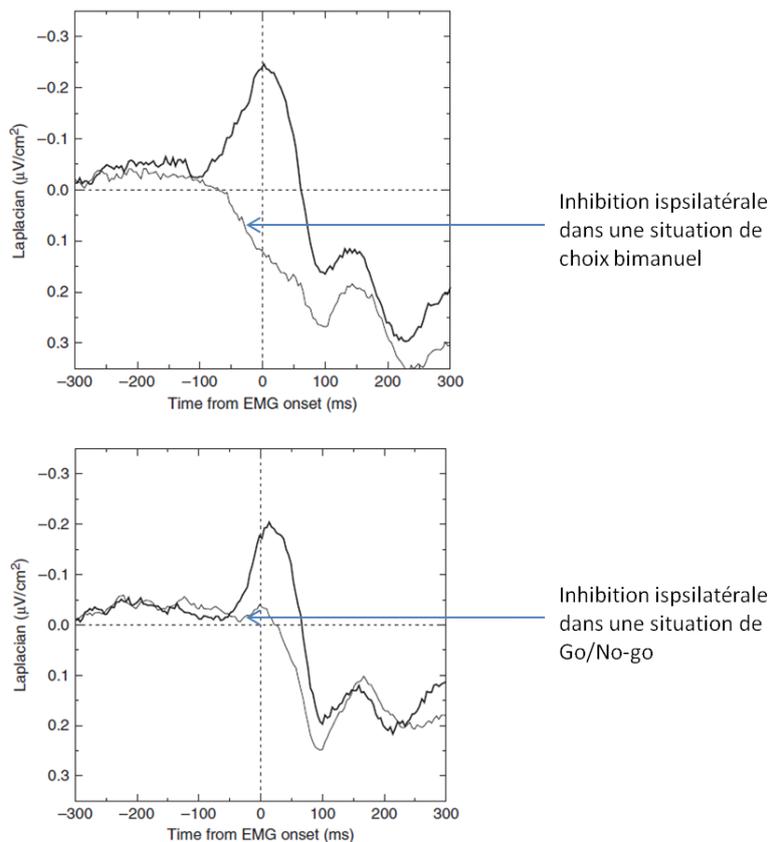


Figure 10 : Amplitude du laplacien de surface (en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ) en fonction du temps (en ms) estimé au dessus du cortex primaire controlatéral (en noir) et ipsilatéral (en gris) à la main qui répond, en haut en situation de choix bimanuel, en bas en situation de go/no-go. Le zéro correspond au début de la buffée EMG de la main qui répond (Vidal *et al.*, 2011)

Si cette inhibition est bien le témoin de l'existence d'un contrôle proactif en ligne de l'erreur, elle doit être sensible au risque d'erreur au cours d'une même tâche : Elle devrait être plus grande dans les situations où le risque d'erreur est plus élevé et plus petite dans les situations où le risque d'erreur est plus faible.

Dans une étude en TR de choix, on a introduit un biais de probabilité d'occurrence d'une réponse : le sujet était informé qu'une des deux réponses à produire était fréquente (par exemple : 80 % des réponses seront à droite). Le but était de favoriser la préparation motrice de la réponse la plus probable (Rosenbaum *et al.*, 1982; Meckler *et al.*, 2010) au détriment de l'autre réponse. Comme le sujet préparait la réponse la plus probable, le risque de produire la réponse probable était élevé même dans les situations où le stimulus appelait la réponse rare : le risque d'erreur était très élevé dans les situations où la réponse à produire n'était pas la réponse programmée. A l'inverse, dans les situations où la réponse à produire était la réponse programmée, le risque d'erreur était très faible. Meckler *et al.* (2010) ont montré que l'inhibition était forte quand le risque d'erreur était élevé et faible quand le risque d'erreur était faible (figure 11), appuyant l'hypothèse selon laquelle la force de l'inhibition pourrait varier avec le risque de commettre une erreur et témoignant ainsi de la mise en jeu d'un

contrôle de l'erreur proactif en-ligne. De plus, ces auteurs (Meckler *et al.*, 2010) ont montré que les sujets qui commettaient le moins d'erreurs quand la réponse à produire était rare étaient les sujets qui présentaient l'inhibition la plus forte, permettant ainsi de rendre compte d'une véritable relation entre la force de l'inhibition et le risque de commettre une erreur, (plutôt qu'entre la force de l'inhibition et la préparation motrice).

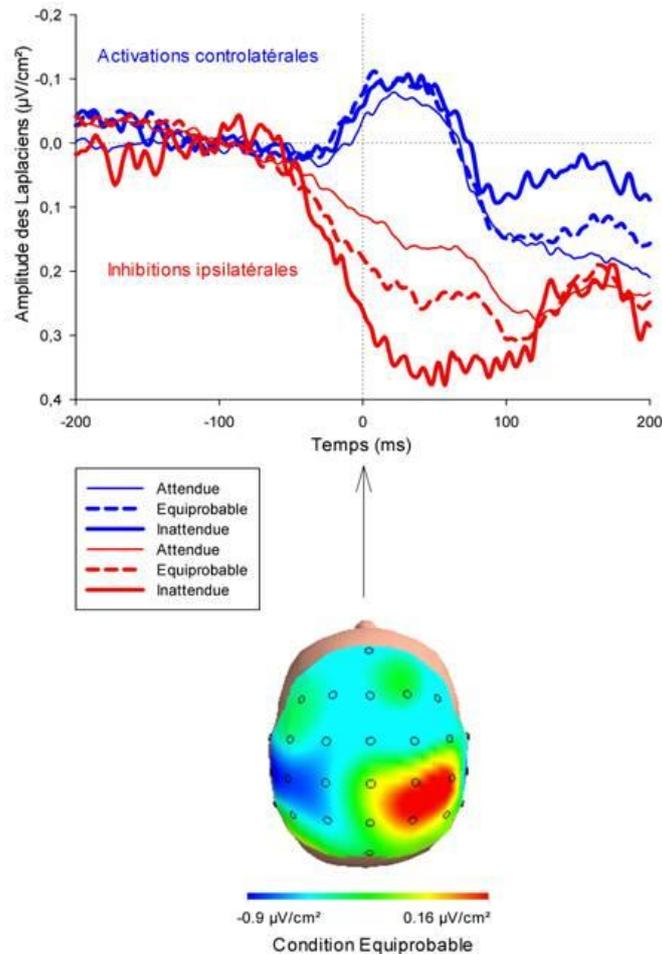


Figure 11 : Activités EEG moyennées dans les trois conditions, après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la bouffée EMG (zéro du temps) pour les réponses pures correctes, en fonction du temps (abscisse en ms), au-dessus des aires sensorimotrices primaires controlatérale (activations, en bleu), et ipsilatérale (inhibitions, en rouge) à la main qui répond. L'absence d'effet de la main, pour les activations comme pour les inhibitions, justifie que les données sur les figures soient présentées en combinant les activités évoquées par les réponses de la main droite et de la main gauche. Sur cette cartographie synthétique qui représente l'activité cérébrale au moment du début de la bouffée EMG conduisant à la réponse, en condition équiprobable, les régions activées (en bleu) et inhibées (en rouge) se situent au-dessus des SM1 controlatéral (à gauche) et ipsilatéral (à droite) à la réponse, respectivement (Meckler *et al.*, 2010).

## 2. Contrôle de l'erreur réactif

Le terme de « réactif » a été choisi car ce contrôle de l'erreur est mis en jeu afin de « réagir » à la survenue d'une erreur. Contrairement au contrôle proactif qui peut opérer en-ligne ou hors-ligne, le contrôle réactif lui ne peut être qu'en ligne puisqu'il est mis en jeu par la survenue d'une erreur.

### a. Contrôle réussi : Les ébauches d'erreur

L'enregistrement de l'activité EMG, au cours de tâches de TR de choix, a permis de montrer que, dans un certain nombre d'essais corrects, les muscles impliqués dans la réponse incorrecte sont activés avant l'exécution de la réponse correcte ; ces activations EMG incorrectes sont cependant trop faibles pour produire une force suffisante pour atteindre le seuil de déclenchement de la réponse mécanique (Smid *et al.* 1990). On a considéré que ces contractions sous-liminaires étaient des *ébauches d'erreur* détectées, inhibées et corrigées avant d'atteindre l'intensité suffisante pour produire une erreur manifeste (Burle *et al.*, 2002b). Elles supposent une supervision du traitement de l'information en temps réel et permettant un contrôle réactif des activations incorrectes. On peut noter que cette interprétation remet en cause les modèles traditionnels (qu'ils soient continus ou discontinus), selon lesquels le traitement de l'information s'effectue en boucle ouverte. En effet, un processus de correction implique une boucle de rétroaction (*feed-back*) permettant une transmission d'information d'aval en amont de la sortie motrice. Cette rétroaction manifeste un contrôle de l'erreur opérant en temps réel.

Selon l'hypothèse d'un contrôle de l'erreur en ligne, l'intervalle de temps qui sépare le début de la contraction de l'agoniste de la réponse erronée et le début de la contraction de l'agoniste de la réponse correcte est un temps de correction (TC sur la figure 12): il représente le temps nécessaire pour refaire une partie du traitement déjà accompli afin de corriger l'ébauche d'erreur. Ce retraitement est un processus actif au cours duquel un ou plusieurs groupes de processus sont mis en œuvre.

L'existence des essais corrects qui contiennent une ébauche d'erreur témoigne d'un mécanisme actif de contrôle de l'erreur réactif puisqu'au cours de ces essais, une erreur sur le point d'être commise a été stoppée et corrigée.

On peut noter qu'il existe un ralentissement post ébauche d'erreur, comme il existe un ralentissement post erreur (Allain *et al.*, 2009), ce qui implique la mise en œuvre d'un

contrôle de l'erreur proactif hors ligne pour prévenir la survenue d'une erreur lors de l'essai suivant un essai correct qui contient une ébauche d'erreur.

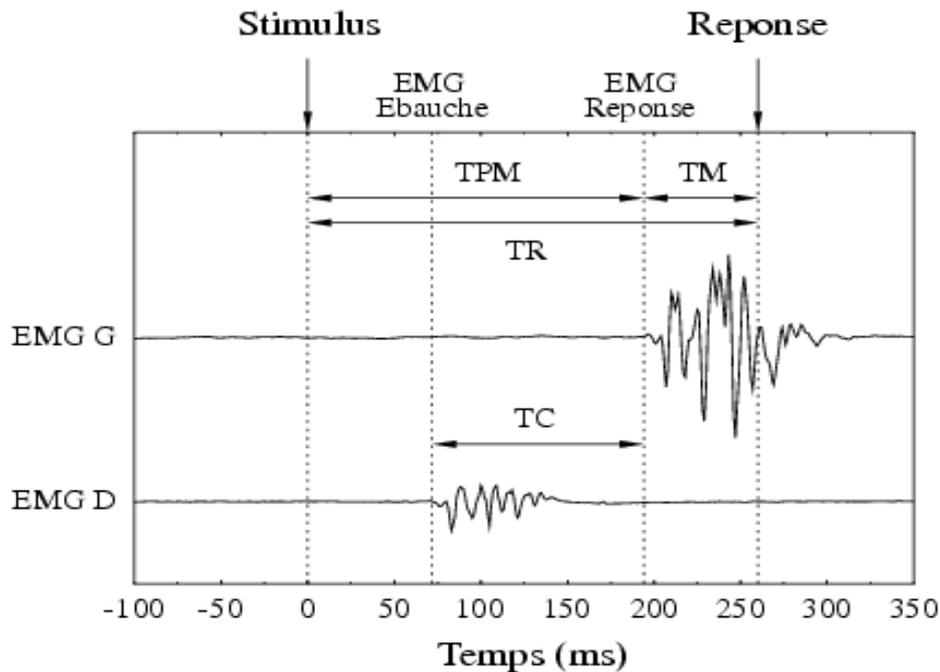


Figure 12 : Activité électromyographique impliquée dans la réponse requise (EMG G) et dans la réponse erronée (EMG D, ébauche d'erreur) en fonction du temps (en ms) écoulé après la présentation du stimulus (temps 0). Notes: TR = temps de réaction, TPM = temps prémoteur, TM = temps moteur, TC = temps de correction.

### ***b. Echec du contrôle***

Si les ébauches d'erreur sont des activations incorrectes détectées, stoppées et corrigées à temps (Burle *et al.* 2002), les erreurs sont des activations incorrectes qui n'ont pas été soit détectées, soit stoppées, soit corrigées à temps. On peut donc attendre que la trace de cette inhibition de l'ébauche d'erreur se retrouve, au moins en partie, sur les activités EMG des erreurs (figure 13). C'est bien le cas car l'amplitude de la bouffée EMG des erreurs est plus petite que l'amplitude de la bouffée EMG des réponses correctes pures (Allain *et al.*, 2004a). Cette diminution de l'amplitude de la bouffée EMG a été interprétée comme le signe d'une tentative d'inhibition de la réponse incorrecte (Allain *et al.*, 2004a). L'inhibition n'a pas été assez efficace pour ne produire qu'une ébauche d'erreur, mais on en retrouve la trace sur la bouffée EMG de l'erreur « consommée ».

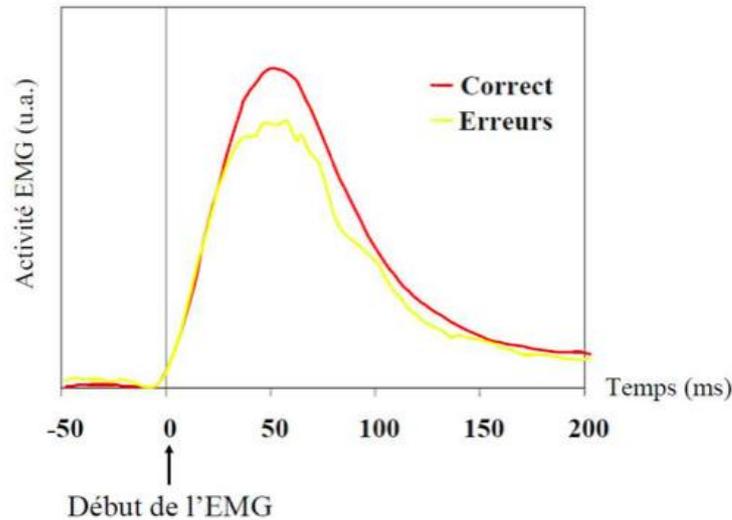


Figure 13 : Activité EMG moyennées (redressées et intégrées) (ordonnées unités arbitraires) synchronisées sur le début de l'activité EMG des réponses correctes et des erreurs en fonction du temps. D'après Allain *et al.* (2004)

### ***c. Indice central du contrôle réactif : la Négativité d'erreur***

L'électroencéphalogramme (EEG) a permis d'étudier les activités liées aux erreurs à un niveau plus central. Au cours d'une tâche de TR de choix, lorsque le sujet commet une erreur, Falkenstein *et al.* (1991) ont décrit un potentiel évoqué (PE) par la réponse erronée. Ce PE, de polarité négative, présente un maximum fronto-central, il démarre environ 40 millisecondes (ms) après le début de l'activité EMG c'est à dire avant que la commande motrice n'aboutisse à une réponse mécanique, et culmine environ 100 ms après celui-ci. Comme, à l'origine, cette onde de polarité négative paraissait spécifique des erreurs, elle a été appelée « Négativité d'Erreur » (Ne : Falkenstein *et al.*, 1991). Cependant, en utilisant une méthode améliorant la résolution spatiale de l'EEG : la transformation laplacienne (Hjorth, 1975 ; Perrin *et al.*, 1987), Vidal *et al.* (2000, 2003b) ont montré que lors des réponses correctes, on observait une onde de même polarité, de même morphologie, de même latence et de même topographie que la Ne mais d'amplitude plus petite. Il semble donc bien qu'il s'agisse de la même onde que la Ne observée dans les erreurs mais de plus faible amplitude. Si tel est bien le cas, alors la Ne n'est pas le reflet de la détection des erreurs comme l'ont proposé Falkenstein *et al.* (1991). Un élément qui plaide en faveur de cette hypothèse est le fait que les ébauches d'erreur évoquent une onde de même nature que la Ne et d'amplitude intermédiaire entre celle des erreurs et celle des réponses correctes (Scheffers *et al.*, 1996; Vidal *et al.*, 2000). Si la Ne n'est pas, comme on l'a cru au départ, spécifique de l'erreur, elle

est sensible à la nature de réponse puisque son amplitude varie en fonction de la précision de cette réponse (réponse correcte, ébauche d'erreur ou erreur). Le cerveau dispose donc très précocement d'une information sur la précision de la réponse émise. La Ne est donc bien le témoin direct, ou indirect, de l'existence d'un mécanisme de contrôle de l'erreur réactif qui opère en ligne, au cours même de l'exécution de la réponse. Cette négativité, qui semble donc bien refléter la mise en œuvre d'un processus de supervision quelle que soit la nature de l'essai (correct, ébauche d'erreur ou erreur) peut être considérée comme une « vraie » Ne quelle que soit la nature de l'essai qui est en train d'être produit.

Afin d'asseoir cette conclusion, Roger *et al.* (2010) ont réalisé une analyse des signaux par deux méthodes différentes (figure 14) : 1) *l'analyse en composante indépendantes* (ICA) : Appliquée à l'EEG, l'ICA repose sur le postulat selon lequel l'activité du cuir chevelu est une combinaison linéaire d'un ensemble limité de signaux cérébraux élémentaires (les composantes indépendantes). Sur la base de l'hypothèse d'indépendance temporelle, l'ICA permet de dénouer le mélange de composantes et donc d'estimer l'évolution dans le temps et la topographie de chaque composante. L'ICA est une technique de séparation de sources « en aveugle » : elle n'implique aucune connaissance *a priori*, ni des signaux à analyser ni des milieux traversés par ces signaux. La question était de savoir si l'ICA attribuerait ou non une origine unique aux activités observées pour les erreurs, les ébauches d'erreur et les réponses correctes. Une origine unique a été trouvée pour ces trois activités (Roger *et al.*, 2010); 2) *une méthode de localisation de sources* pour identifier le(s) générateur(s) de ces trois activités, méthode qui repose sur un processus mathématique développé par Pasqual-Marqui (2002) la tomographie électromagnétique standardisée de basse résolution (= *standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography*, sLORETA en abrégé). Les localisations de sources pour les trois ondes (Négativités des erreurs, des ébauches d'erreur et des correctes) obtenues sont présentées dans la Figure 14 B pour les erreurs (à gauche), les ébauches d'erreur (au centre) et les réponses correctes (à droite). Les sources des trois activités sont localisées au niveau de l'air motrice supplémentaire et débordent sur la zone cingulaire rostrale.

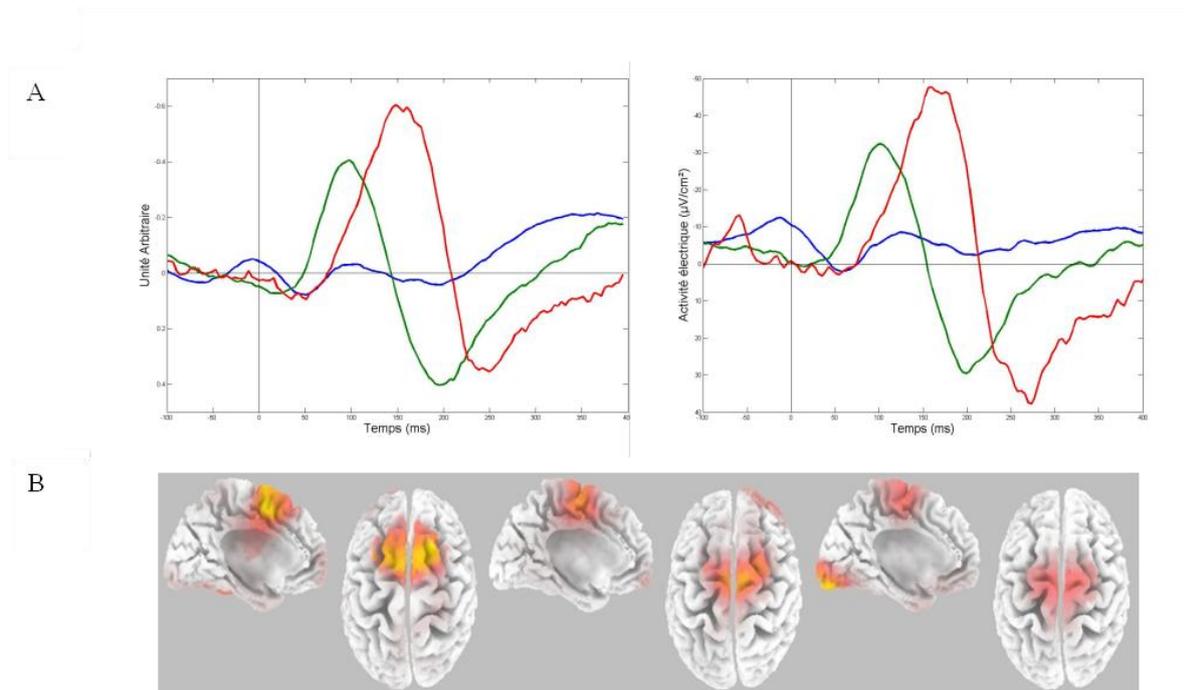


Figure 14 : A : Grand moyennage des tracés laplaciens (à gauche) et de la composante ICA (à droite) pour les réponses correctes (en bleu), les ébauches d'erreur (en vert) et les erreurs (en rouge). L'origine des temps correspond au début de l'activité EMG. La composante identifiée pour les erreurs (en rouge à droite) se développe juste après l'EMG, comme l'onde obtenue à partir du *Laplacien* de surface (en rouge à gauche). B : Localisation des sources à l'origine des activités présentées en A, pour les erreurs (à gauche), les ébauches d'erreur (au centre) et les réponses correctes (à droite) (Roger *et al.*, 2010).

En somme, les négativités obtenues pour les erreurs, les ébauches d'erreurs et les réponses correctes ont des topographies similaires, un décours temporel semblable (après transformation laplacienne) et leur amplitude est plus faible pour les réponses correctes que pour les erreurs et l'amplitude de la négativité des ébauches d'erreurs est intermédiaire (Vidal *et al.*, 2000). Cette étude montre qu'en ICA la même composante indépendante peut rendre compte de la négativité des réponses correctes et des erreurs. La localisation de source par sLORETA, confirme l'existence d'un générateur commun pour les négativités des réponses correctes et des erreurs. Hoffmann et Falkenstein (2010) ont réalisé la même démarche et ont abouti à la même conclusion selon laquelle la source de Ne des erreurs et des réponses correctes, est commune ; mais, eux, localisaient cette source au niveau du cortex cingulaire antérieur.

Ces résultats appuient l'idée selon laquelle la négativité observée pour les réponses correctes et les erreurs reflètent la même activité cérébrale, dont l'amplitude varie en fonction de la nature correcte ou erronée de l'essai.

#### ***d. Origine du contrôle réactif***

Un problème fondamental était de déterminer la nature du signal d'erreur permettant la correction opérée en temps réel.

Ce signal d'erreur pouvait *a priori* être soit d'origine proprioceptive (réafférences périphériques), soit d'origine centrale. Pour trancher, plusieurs expériences ont été réalisées chez une patiente déafférentée, ne disposant d'aucune sensibilité véhiculée par les fibres myélinisées et donc privée de toute réafférence musculaire (Cooke *et al.*, 1985.). Les résultats montrent clairement que cette patiente est capable de corriger ses ébauches d'erreurs et qu'elle présente une Ne tout à fait comparable à celle des sujets non-déafférentés (Allain *et al.*, 2004b). Cependant, afin de compenser la perte des afférences proprioceptives, il est possible que la patiente utilise des mécanismes de substitution : la Ne des erreurs et des réponses correctes pourraient être déclenchées par des informations visuelles (vision des mouvements des pouces) ou auditives (un petit clic est émis quand le bouton est pressé). L'activité EEG synchronisée sur la réponse mécanique montre que la Ne des erreurs débute au moment de la réponse mécanique et que la Ne des réponses correctes débute même avant la réponse mécanique, c'est-à-dire avant que l'information visuelle ou auditive ne soit disponible. De plus, il existe une Ne synchronisée sur les ébauches d'erreur pour lesquelles il n'y a ni mouvement du pouce *a priori*, ni clic, puisqu'il n'y a pas de réponse mécanique, c'est-à-dire, ni information visuelle ni information auditive. La présence de la Ne ne peut donc pas s'expliquer par des processus substitutifs utilisant les informations visuelles ou auditives. Les auteurs ont donc fourni une preuve directe que les réafférences ne sont pas absolument indispensables pour que le superviseur fonctionne correctement. En somme, si la Ne est l'indice de la mise en jeu du contrôle réactif, les informations externes ne sont pas nécessaires à ce système pour évaluer les réponses en cours. En d'autres termes, le système superviseur peut utiliser des informations internes afin d'évaluer la qualité du traitement de l'information. En fonction de la signification fonctionnelle que l'on attribue à la Ne, cette information interne pourrait être par exemple une copie d'efférente (Angel, 1976).

La présence de la Ne ne dépend pas de la modalité de stimulation, elle est présente au cours de tâche de TR de choix, que le stimulus soit auditif ou visuel (Falkenstein *et al.*, 1991). Elle ne dépend pas non plus de l'effecteur puisqu'elle est rapportée pour des erreurs commises avec la main (Falkenstein *et al.*, 1991 ; Gehring, *et al.*, 1993), le pied (Holroyd *et al.*, 1998 ; Gehring *et al.*, 2001) ou les cordes vocales (Masaki *et al.*, 2001 ; Riès *et al.*, 2011). Elle n'est pas spécifique de la voie cortico-moto-neuronale car elle a été décrite pour des

erreurs de direction du regard (Van't Ent et Apkarian, 1999 ; Nieuwenhuis *et al.*, 2001). Contrairement à l'inhibition du profil d'activation/inhibition qui n'est présente que lorsqu'un choix doit être opéré et est absente lors d'une tâche Go/No-go (Vidal *et al.*, 2011), la Ne est présente lors des tâches de Go/No-go, lorsque le sujet a produit une réponse pour un stimulus « no-go » (Scheffers *et al.* 1996 ; Van't Ent et Apkarian, 1999).

### III. Conception psychologique et caractérisation physiologique des niveaux de vigilance

Nous parlerons de « niveau de vigilance » au cours de « l'éveil » qui est un « état de conscience ». Pour clarifier le propos, nous substituerons le terme « de situation a priori » au terme « d'état a priori » proposé par Miller (1988).

#### A. Conception psychologique : Situation *a priori* du système

Un certain nombre de facteurs sont connus pour influencer le traitement de l'information et le contrôle de l'erreur :

- des *facteurs externes* au sujet et directement liés à la tâche réalisée. En modifiant certaines caractéristiques de la tâche on peut influencer un ou plusieurs processus du traitement de l'information (par exemple la discriminabilité des stimuli affecte les processus perceptifs ; Semjen et Garcia-Colera, 1986).

- des *facteurs internes* comme l'attention (Posner, 1980), la stratégie adoptée par le sujet (soit il privilégie la vitesse soit il privilégie la précision) ou l'état de vigilance d'une condition expérimentale à l'autre. Ces facteurs internes sont liés à ce qui a été décrit comme « la situation *a priori* » du sujet (Miller, 1988). Elle définit l'état dans lequel se trouve le sujet au moment où apparaît le stimulus auquel il doit réagir. Cette situation est *a priori* dans la mesure où elle définit l'état du sujet au moment où apparaît le stimulus. Elle peut être influencée par des facteurs biologiques (par exemple : la vigilance), des informations préalables liées à la consigne (par exemple : privilégier la vitesse à la précision) ou encore par des informations liées à l'essai qui vient de se produire (ralentissement post erreur par exemple) et non par le contenu réel de l'information à venir et à prendre en compte pour produire une réponse. Cette situation *a priori* peut être assimilée à la notion de « ressources » ou « capacités » allouées à la réalisation de la tâche. Miller (1988) parle de « quantité de carburant » (« amount of fuel », p 301).

Ainsi, on peut concevoir le fait de faire varier l'état de vigilance comme un moyen de modifier la situation *a priori* du sujet. On module ainsi la quantité de carburant ou « de ressources » que le sujet peut mobiliser pour réaliser une tâche particulière.

## B. Caractérisations physiologique des niveaux de vigilance

Le sommeil est un moment de repos et d'inactivité apparente mais apparente seulement car en réalité on observe des activités motrices et cérébrales particulières pendant cette période. En fait le sommeil est une période de baisse de la réactivité vis-à-vis de l'environnement.

Classiquement on distingue trois niveaux de vigilance la veille, le sommeil lent (léger et profond) et le sommeil paradoxal. Pour déterminer ces niveaux de vigilance, outre l'observation, on enregistre l'électroencéphalogramme (enregistrement de l'activité cérébrale), l'électromyogramme (enregistrement de l'activité électrique des muscles) et l'électro-oculogramme (enregistrement de l'activité électrique associée aux mouvements oculaires). L'ensemble de ces enregistrements simultanés compose la polysomnographie. La polysomnographie permet d'étudier la macroarchitecture et la microarchitecture du sommeil.

La macroarchitecture du sommeil correspond à l'organisation cyclique du sommeil en une succession d'états stables :

- *le sommeil lent léger (N1)*<sup>6</sup> : l'activité cérébrale est plus ralentie (dans la bande thêta, entre 4 et 7,5 Hz) que lors de l'éveil (rythme supérieur à 8 Hz) : le rythme alpha se fragmente, entrecoupé de rythme thêta. Les pointes vertex apparaissent dès ce stade. Il s'agit de pointes lentes localisées en région centrale (Cz). Le tonus musculaire diminue par rapport à l'éveil mais il persiste.

- *le sommeil lent profond (N2-N3)*<sup>6</sup> : l'activité cérébrale est très lente (dans la bande thêta : entre 4 et 7,5 Hz et delta : entre 0,5 et 3,5 Hz) et le tonus musculaire bien qu'encore diminué par rapport au sommeil lent léger, persiste. Les fuseaux de sommeil (« spindles ») sont des petites bouffées de rythmes rapides de l'ordre de 14 Hz en région fronto-centrale) et complexe K (ondes rapide de grande amplitude localisés sur les régions antérieures et médianes) caractéristiques, sont entrecoupés d'ondes lentes (N3 = quand on a plus de 20% d'ondes delta).

- *le sommeil paradoxal (REM)*<sup>6</sup> : l'activité cérébrale est assez comparable à celle de l'éveil mais le sujet présente une abolition complète du tonus musculaire (le sujet est comme paralysé). L'observateur est devant le paradoxe d'un sujet complètement immobile et

---

<sup>6</sup> Pour déterminer les différents stades de vigilance, on s'appuyait sur la classification de Rechtschaffen et Kales (1968). En 1992, est venu s'ajouter la prise en considération des microéveils (Sleep, 1992, EEG arousals : scoring rules and examples). En 2007, une nouvelle classification a été adoptée par l'American academy of sleep medicine (Iber *et al.*, 2007)

sans tonus musculaire alors que son activité cérébrale est proche de celle de l'éveil, d'où le choix du nom de sommeil paradoxal (Jouvet *et al.*, 1959). On observe au cours du sommeil paradoxal des salves de mouvements oculaires rapides. On parle alors de REM sleep (rapid eyes movements). Le REM sleep représente environ 10% du sommeil paradoxal en termes de durée.

Les données normatives chez l'adulte indiquent que le stade N1 représente de 5 à 10% du temps de sommeil total, les stades N2-N3 représente 70% du temps de sommeil total et le stade R représentent 20 à 25% du temps de sommeil total.

Les cycles de sommeil sont définis par la récurrence périodique du sommeil paradoxal. Les premiers cycles de sommeil sont plus riches en sommeil lent profond que les cycles de fin de nuit et les cycles de début de nuit sont plus pauvres en sommeil paradoxal que les cycles de fin de nuit. Chaque cycle de sommeil s'achève par une phase de sommeil paradoxal et deux cycles de sommeil sont séparés par un éveil bref. Les éveils intra-sommeil représentent environ 3% du temps de sommeil total. La microarchitecture du sommeil (qui ne peut être étudiée que si la macroarchitecture du sommeil est globalement conservée) comprend la recherche de microéveils. Un microéveil est défini comme un éveil d'une durée de 3 à 15 secondes. La détection des fuseaux de sommeil et de leur répartition fait partie de l'étude de la microarchitecture. On peut rechercher aussi des phases d'activation transitoire (PAT, Terzano et Parrino 2000) qui sont des éléments d'éveil à l'intérieur d'un stade de sommeil stable ; ils peuvent être le témoin d'une altération de la qualité du sommeil et peuvent être considéré comme un outil de choix pour l'analyse des variations du niveau d'activation pendant le sommeil (Sforza *et al.*, 2000).

Selon Borbély (1982), la régulation du sommeil se base sur deux éléments : le facteur cycle homéostatique (plus la veille qui précède le sommeil a été longue, plus la proportion de sommeil lent profond augmentera lors du sommeil). Le facteur cycle circadien interfère avec la propension au sommeil et au seuil d'éveil, le cycle circadien est lié au cycle jour/nuit. L'augmentation de la proportion de sommeil paradoxal en fin de nuit par rapport au début de nuit s'explique par les variations du cycle circadien

## C. Modèle de régulation du sommeil

De nombreux aspects fonctionnels de l'éveil et du sommeil, incluant la somnolence diurne excessive, la vigilance, l'attention, la structure du sommeil et les mesures quantitatives qui dérivent de l'EEG sont étroitement contrôlés par deux processus qui interagissent : 1) un processus circadien qui donne un contexte temporel à la plupart des processus physiologiques dont le sommeil et 2) un processus homéostatique qui garde une trace de la « pression de sommeil ». L'homéostasie du sommeil est conceptualisée en un modèle incluant ces deux processus de la régulation du sommeil (Borbély, 1982) comme l'accumulation de la « pression de sommeil » (ou « besoin de sommeil ») pendant l'éveil et la dissipation de la pression de sommeil pendant le sommeil (figure 15).

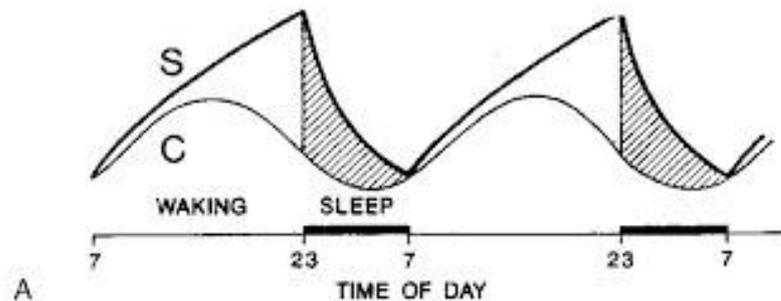


Figure 15 : modèle de Borbély, 1982. S = processus veille/sommeil dépendant ; C = processus circadien. En blanc, les périodes d'éveil et en hachuré les périodes de sommeil.

### 1. Homéostasie du sommeil et de l'éveil

La régulation homéostatique veille/sommeil est un principe commun aux invertébrés, aux poissons et aux mammifères (Cirelli et Tononi, 2008). Chez l'homme, on pense actuellement que le système circadien oppose des changements homéostatiques à la pression de sommeil, ce qui permet à des personnes en bonne santé de rester éveillées et alertes tout au long d'une journée normale d'éveil malgré une accumulation de la pression de sommeil associée à l'éveil (Franken et Dijk, 2009). Lors d'éveil prolongé, l'activité thêta au cours de l'EEG d'éveil augmente et la quantité de sommeil à ondes lentes (quantité de sommeil stade N3) et les activités EEG à ondes lentes (entre 0,75 et 4,5 cycles par seconde) augmentent lors du sommeil récupérateur (Landolt, 2011). En fait, la quantité d'activité delta est corrélée à la quantité d'éveil précédant le sommeil ; Cette mesure physiologique constitue un marqueur classique de l'homéostasie du sommeil. Les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent

l'homéostasie du sommeil lent restent à ce jour incomplètement compris. Piéron (1913) a montré qu'en injectant le liquide céphalo-rachidien d'un chien privé de sommeil pendant 48 heures dans le système ventriculaire d'un chien non privé de sommeil, on provoquait chez ce dernier un sommeil profond. A partir de ces travaux est née l'hypothèse selon laquelle au cours d'un éveil prolongé, un « facteur hypnogène » responsable du sommeil, devait s'accumuler et provoquer un besoin de sommeil de plus en plus marqué. Des études récentes chez l'animal et chez l'humain pointent du doigt le rôle clé du système neuromodulateur/récepteur adénoenergique dans cet aspect homéostatique du sommeil. Les changements de niveaux d'adénosine locaux et systémiques, ainsi que les interactions des agonistes et antagonistes des récepteurs adénoenergiques (la caféine est un antagoniste des récepteurs adénosine) modulent l'expression de l'éveil et du sommeil ; en particulier le sommeil à ondes lentes (stade N2-N3) et le sommeil lent léger (stade N) (Basheer *et al.*, 2004 ; Landolt, 2008). De plus, des études menées chez le rat et le chat montrent que les taux d'adénosine les plus élevés sont observés au début de la période de repos alors qu'ils diminuent pendant le sommeil et le sommeil de récupération (Basheer *et al.*, 2004).

## 2. Rythmes circadiens

La seconde composante du modèle de Borbély est le processus C, il implique les influences circadiennes (Achermann et Borbely, 2003).

De nombreux aspects de la physiologie et du comportement humain varient avec la phase circadienne (Czeisler *et al.*, 2000). L'horloge centrale est située au niveau des noyaux suprachiasmatiques (figure 16) : on a identifié ces noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus comme la structure neuroanatomique centrale (Moore, 1972) responsable à la fois de la génération des rythmes circadiens endogènes mais aussi de leur synchronisation sur la durée d'une journée soit 24 heures.

Kleitman (1963) a montré que bien qu'exposés à un horaire imposé de veille/sommeil de 28 heures (protocole de désynchronisation forcé), dans une grotte, les sujets présentaient un rythme de température corporelle proche de 24 heures. Il montrait ainsi que les rythmes circadiens pouvaient être séparés des l'influence du rythme veille/sommeil et de l'alternance lumière/obscurité. A la suite de ces travaux, Aschoff et Wever (1981) ont montré qu'en l'absence d'indices temporels environnementaux (en libre cours = *free running*), la période intrinsèque moyenne de l'horloge interne était de 25 heures. Ces résultats étaient cohérents avec les études menées dans des grottes, en France (Siffre, 1964, Jouvét *et al.*, 1974) en

Angleterre (Mills, 1964), aux Etats Unis (Siffre, 1975)... Le problème commun à ces études était que les périodes d'exposition à la lumière n'étaient pas contrôlées ; Or, on a montré par la suite que l'horloge circadienne était très sensible à la réinitialisation par la lumière et qu'il était nécessaire de contrôler les périodes d'exposition à la lumière (Czeisler *et al.*, 1999). En effet, l'alternance lumière/obscurité est le synchroniseur circadien le plus puissant (Gronfier *et al.*, 2007). La réévaluation de la période circadienne dans des conditions ainsi contrôlées, a permis de mettre en évidence que la période intrinsèque circadienne moyenne était en fait entre 24,1 et 24, 2 heures (Czeisler *et al.*, 1999). Cette période est plus courte en moyenne chez les femmes (24,09 heures) que chez les hommes (24, 19 heures) (Duffy *et al.*, 2011). L'adaptation de l'organisme à son environnement implique la remise à l'heure constante de l'horloge circadienne sur le cycle solaire de 24 h, ce qui est assuré principalement par le mécanisme de la synchronisation photique via les fibres rétino-hypothalamiques à partir des cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine ( Brown et Robinson, 2004).

La voie rétino-hypothalamo-médullaire-pinéale (figure 16) contrôle la production de mélatonine. L'idée générale est que la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (= épiphyse), s'effectuant préférentiellement pendant la nuit, constitue un synchroniseur endogène robuste capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer et/ou de les maintenir en relation de phase (Claustrat *et al.*, 2005 ). Toute altération du système de contrôle de la sécrétion de mélatonine à quelque niveau que ce soit conduira à des perturbations des rythmes influencés par cette hormone, avec en particulier des troubles du rythme veille-sommeil et de la vigilance (Claustrat, 2006). Des récepteurs à la mélatonine ont été mis en évidence au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Ainsi, outre la synchronisation exogène par la lumière, l'horloge interne est sous l'influence d'un synchroniseur endogène, la mélatonine grâce aux récepteurs à mélatonine. L'horloge interne circadienne produit un rythme d'éveil (et de sommeil) au cours des 24 heures de la journée, et dans des conditions normales ce rythme interagit avec un processus de veille/sommeil homéostatique afin de produire des niveaux stables de vigilance et de performance dans la journée de veille soit environ 16 heures (Czeisler *et al.*, 1994 ; Dijk *et al.*, 1992). Après un éveil prolongé, on a montré que la performance était la plus mauvaise à l'heure qui correspondait au réveil habituel dans des conditions classiques, et la meilleure, à environ 12 heures de décalage, heure qui correspondait à une phase de haute vigilance (= *wake maintenance zone* ; Strogatz *et al.*, 1987)

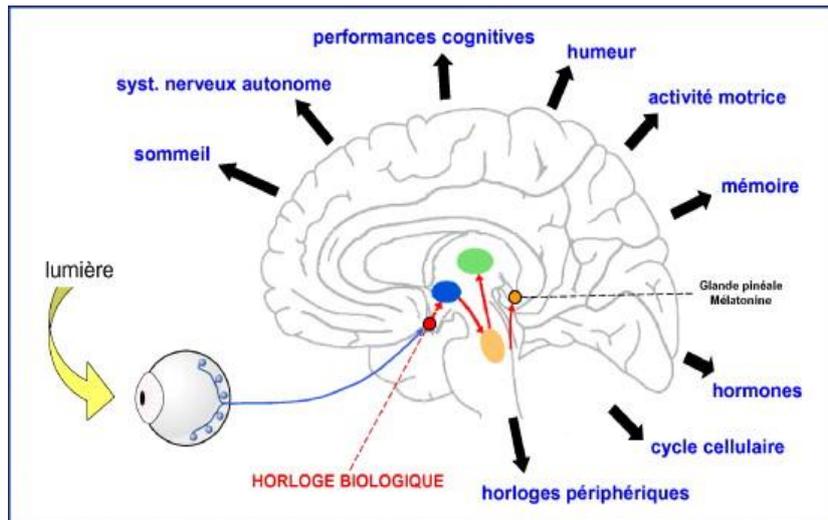


Figure 16 : Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive). Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau supra-chiasmatique ; en orange : la glande pinéale ; en bleu : l'hypothalamus ; en beige : le tronc cérébral (contenant la voie corticale activatrice ascendante et le switch sommeil à ondes lentes/sommeil paradoxal) ; en vert : le thalamus (responsable de l'activation corticale et la synchronisation de l'EEG) ; Gronfier, 2009

## D. Régulation des états de veille et de sommeil

Le concept de voies ascendantes de l'éveil a été accepté depuis plus d'un demi-siècle comme la base pour comprendre les substrats neuronaux de l'état de conscience et du coma (Jones, 2005 ; Teasdale et Jennett, 1974). Ce modèle a guidé la recherche sur la fonction corticale et la régulation veille sommeil, aussi bien que l'évaluation clinique des patients ayant perdu connaissance (Posner *et al.*, 2007).

Cruchet, neurologue français, et Von Economo, neurologue viennois, ont décrit un nouveau type d'encéphalopathie qui touchait spécifiquement les régions du cerveau qui régulaient l'éveil et le sommeil (Cruchet, 1917 ; von Economo, 1918). Von Economo a montré que les patients atteints d'une somnolence massive présentaient une encéphalite touchant l'hypothalamus postérieur et le mésencéphale rostral alors que les patients atteints d'une insomnie sévère présentaient une encéphalite touchant la zone des aires préoptiques. Il a donc émis l'hypothèse selon laquelle les aires préoptiques et l'hypothalamus antérieur adjacent contenaient les neurones qui favorisaient le sommeil alors que les neurones situés dans l'hypothalamus postérieur et dans le mésencéphale rostral favorisaient l'éveil. Moruzzi et Magoun (1949) ont montré que la stimulation de la formation réticulée rostrale chez un chat anesthésié modifiait son EEG, le faisant passer d'un aspect à ondes lentes à celui d'ondes désynchronisées de bas voltage typique de l'éveil, suggérant que cette région cérébrale

favorisait l'éveil. Ils ont ainsi formulé le concept de système réticulé activateur ascendant. Ce système atteint le cortex via le thalamus (noyaux intralaminaires et médians) et via des voies extra-thalamiques. Au cours des décennies qui ont suivies, les stimulations, les lésions et les sections cérébrales combinées aux enregistrements électrophysiologiques (EEG ou enregistrements unitaires) ont permis de déterminer les structures impliquées dans la régulation des états de veille et de sommeil (voir Jones, 2005 pour une revue).

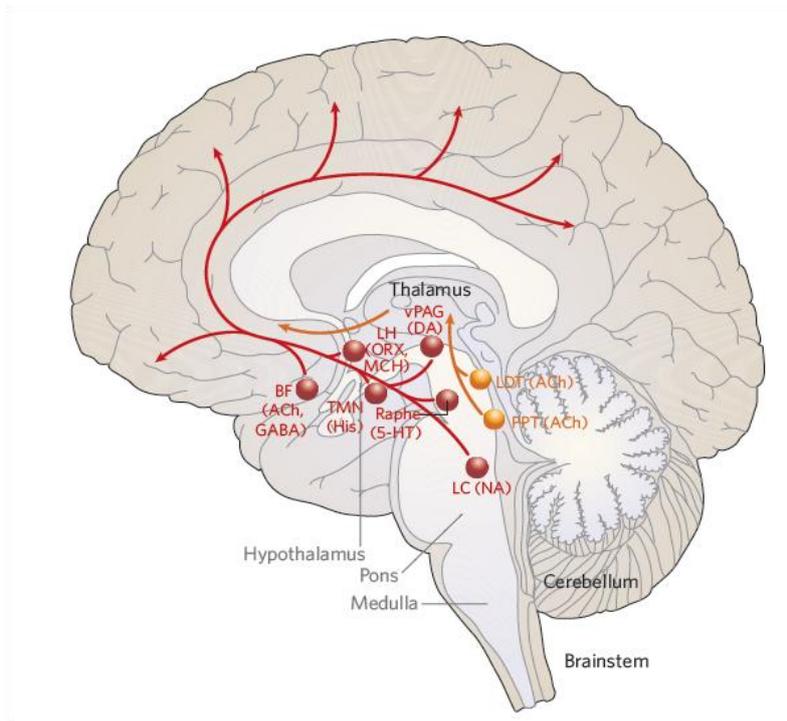


Figure 17 : Schéma représentant les composants clé du système ascendant de l'éveil. En jaune, les noyaux cholinergiques (ACh) de l'étage supérieur du pont : les noyaux pediculopontin (PPT) et du tegmentum latérodorsal (LDT), qui projettent vers le noyau réticulaire du thalamus, facilitant la transmission thalamocorticale. En rouge, une deuxième voie active le cortex. Elle se compose des neurones monoaminergiques (histamine (His) du noyau tubéromammillaire (TMN); le groupe de cellules dopaminergiques (DA) A10, les noyaux du raphé dorsal et médian sérotoninergiques (5-HT), et le locus coeruleus noradrénergique (NA)); cette voie reçoit aussi la contribution des neurones peptidergiques de l'hypothalamus lateral contenant l'orexine (ORX) ou la melanin-concentrating hormone (MCH) et des neurones du télencéphale basal qui contiennent de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et de l'ACh (Saper, 2005).

Grâce à des études pharmacologiques et lésionnelles, et plus récemment des études sur des gènes knock-out, on sait que l'éveil est maintenu par des systèmes neuronaux multiples qui mettent en jeu différents neurotransmetteurs (Jones, 2005a).

On peut classer ces différents systèmes impliqués dans l'éveil en deux principales catégories, en fonction de leur taux d'activation au cours des différents états de vigilance :

1) ceux qui sont très actifs à l'éveil moins pendant le sommeil lent et encore moins pendant le sommeil paradoxal : le système noradrénergique du locus cœruleus, le système histaminergique des noyaux tubéromamillaires, les noyaux du raphé sérotoninergiques (Sakai *et al.*, 1990 ; Mochizuki *et al.*, 1992) et l'orexine de l'hypothalamus postérieur,

2) ceux très actifs à l'éveil, inactifs pendant le sommeil lent et actifs pendant le sommeil paradoxal : ils impliquent l'acétylcholine et le glutamate (Jones, 2005a ; Espanã et Scammell, 2011).

Noyaux/neurotransmetteurs	Activité électrique		
	Eveil	Sommeil lent	Sommeil paradoxal
Noyaux PPT, LDT et télencéphal basal/Acétylcholine	+++	-	+++
FR, noyaux intralaminaires du thalamus/Glutamate	+++	-	+++
Noyau Tubéromamillaire/Histamine	+++	+	-
Noyaux du raphé/Sérotonine	+++	+	-
Locus cœruleus/Noradrénaline	+++	+	-
Hypothalamus postérolatéral/Oréxine	+++	+	-

Tableau 1 : Représentation du niveau de décharge des neurones des différents systèmes de l'éveil en fonction du stade de vigilance ; +++ : les neurones déchargent de façon tonique, + : les neurones déchargent de façon modérée, - : les neurones ne déchargent pratiquement plus. FR : formation réticulée, PPT : pédiculopontin, LDT : latérodorsal tegmental

## 1. Systèmes actifs pendant l'éveil, moins actifs pendant le sommeil lent et très peu actifs pendant le sommeil paradoxal

Ces systèmes comprennent les systèmes noradrénergiques du locus cœruleus, histaminergique du noyau tubéromamillaire, orexinergique de l'hypothalamus postérieur et latéral et sérotoninergique des noyaux du raphé (Jones, 2005).

### a. *Système noradrénergique du locus cœruleus*

Chez la souris, parmi les systèmes connus de l'éveil, les neurones noradrénergiques du locus cœruleus sont ceux qui, dès le début de l'éveil, montrent l'activation la plus précoce (Carter *et al.*, 2009). La noradrénaline peut avoir un effet excitateur ou inhibiteur sur ses cellules cibles du cerveau ou de la moelle épinière, en fonction des l'adrénorecepteurs

présents sur chaque neurones : en général, les récepteurs  $\alpha 1$  sont associés à une dépolarisation par la fermeture des canaux potassiques, et les récepteurs  $\alpha 2$  sont associés à une hyperpolarisation par l'ouverture des canaux potassiques (Aston-Jones et Bloom, 1981). Via ces récepteurs, la noradrénaline excite sélectivement d'autres systèmes de l'éveil et inhibe ceux impliqués dans le sommeil. La stimulation des récepteurs  $\alpha 1$  excite de nombreux neurones du télencéphale basal (dont les neurones cholinergiques), du tronc cérébral et de la moelle épinière (dont les motoneurones). La noradrénaline est produite essentiellement dans les conditions qui nécessitent une forte attention ou l'activation du système nerveux sympathique (Aston-Jones et Bloom, 1981); En termes généraux, un animal peut être somnolent et inactif si l'activité du locus coeruleus est trop faible, distrait et anxieux si l'activité du locus coeruleus est trop élevée, mais attentif et éveillé de façon optimale si l'activité du locus coeruleus est intermédiaire, suggérant que l'activité du locus coeruleus pourrait favoriser l'éveil en optimisant le niveau attentionnel et la performance au cours d'une tâche (Aston-Jones *et al.*, 1994; Aston-Jones et Cohen, 2005). Les médicaments qui antagonisent l'action des récepteurs  $\alpha 1$ , comme la prazosine, facilite l'endormissement, probablement en bloquant l'action post-synaptique de l'adrénaline sur nombre de ses cibles (Nishino et Mignot, 1997). A l'inverse, les antagonistes des récepteurs  $\alpha 2$  comme la yohimbine retarde l'apparition du sommeil. A l'inverse, les agonistes  $\alpha 2$  (comme la clonidine) inhibent la libération de la noradrénaline, diminuant l'éveil et ayant une action hypnotique, ils peuvent être utilisés comme produits anesthésiants (Nelson, L.E. *et al.*, 2003). Les médicaments qui stimule la libération ou qui bloque la recapture de la noradrénaline (dont les composés amphétaminiques), augmentent et prolongent l'éveil. Ces médicaments peuvent être utiles dans le traitement de l'hypersomnolence diurne et la perte de tonus musculaire (cataplexie) associées à la narcolepsie (Nishino et Mignot, 1997). Le modafinil, aussi utilisé dans le traitement de la narcolepsie, semble aussi augmenter la neurotransmission noradrénergique (Lin *et al.*, 1992).

### ***b. Le système histaminergique des noyaux tubéromamillaires***

De nombreuses données expérimentales (pour une revue voir Haas, 2008) suggèrent un rôle majeur dans l'éveil des neurones histaminergiques localisés dans les noyaux tubéromamillaires de l'hypothalamus. La sédation classiquement observée lors de la prise d'antihistaminiques (antagonistes des récepteurs H1) est connue depuis longtemps pour être un effet indésirable des traitements de l'allergie (Douglas, 1985). Ce n'est qu'après que

l'histamine ait été reconnue comme un transmetteur dans le cerveau qu'on a rendu le blocage de la transmission histaminergique responsable de la somnolence induite par les antihistaminiques et de nombreuses autres médicaments utilisés dans le traitement des maladies neuropsychiatriques qui se lient aux récepteurs H1. La prise d'histamine ou d'agonistes des récepteurs H1 augmente l'activation corticale et l'éveil alors qu'elle réduit le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Lin *et al.*, 1988). A l'inverse, les produits qui diminuent l'activité histaminergique, dont les classiques antihistaminiques, comme les antagonistes des récepteurs H1 (par exemple : hydroxyzine) augmente la quantité de sommeil lent et de sommeil paradoxal (Lin *et al.*, 1988). De plus, les antagonistes H3 (nouvelle classe thérapeutiques qui cible les le récepteurs autoinhibiteurs de l'histamine, comme le ciproxifan) favorise l'éveil et améliore la somnolence excessive observée au cours de la narcolepsie (Lin *et al.*, 2008).

### ***c. Le système orexinergique hypothalamique***

Les neurones orexinergiques sont localisés dans l'aire périfornicale de l'hypothalamus dorsolatéral, positionné de façon dorsorostral par rapport aux noyaux tubéromamillaires et ces neurones projettent comme les neurones histaminergiques, vers l'ensemble du cerveau (Peyron *et al.*, 1998). L'orexine, tout comme son récepteur, sont nécessaires au maintien de l'éveil. Le mise en évidence du rôle de l'orexine dans l'éveil et le sommeil date surtout de la découverte de la perte de l'activité orexinergique chez les individus présentant une narcolepsie avec cataplexie (Nishino *et al.*, 2000 ; ). Les patients narcoleptiques présentent une perte de 85 à 95% de leurs neurones orexinergiques et un taux d'orexine A dans le liquide céphalorachidien très faible (Thannickal *et al.*, 2000 ; España *et al.*, 2007). Une perte moins sévère de neurones orexinergiques (20 à 60%) s'observe au cours de pathologies responsables de somnolence comme lors de la maladie de Parkinson ou des traumatismes crâniens (Fronczek *et al.*, 2009 ; Baumann *et al.*, 2009).

Les neurones histaminergiques et orexinergiques avec leurs interactions réciproques, exercent un contrôle synergique et complémentaire sur l'éveil, le système histaminergique semblant principalement responsable de l'activation corticale (EEG), augmenterait l'attention et la performance (Van *et al.*, 2010) et le système orexinergique étant plus impliqué dans l'éveil comportemental, incluant le tonus musculaire, la posture, la locomotion, la prise alimentaire et le réactions émotionnelles (Lin *et al.*, 2011).

#### ***d. Le système sérotoninergique des noyaux du raphé***

Bien que les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé aient des projections ascendantes étendues vers le cortex et déchargent de façon tonique pendant l'éveil (Steriade et Mc Carley, 1990) et bien que la sérotonine participe à l'activation corticale quand elle est associée à l'acétylcholine (Dringenberg et Vanderwolf, 1998), la déplétion sérotoninergique pharmacologique utilisant la chlorophénylalanine (antidépresseur tricyclique) ou la lésion/inactivation du noyau dorsal du raphé, provoque une insomnie (Petitjean *et al.*, 1985). L'action post synaptique de la sérotonine sur de nombreuses cibles neuronales est dominée par une forte inhibition via les récepteurs 1A 5-HT alors que les amines éveillantes, comme la noradrénaline ou l'histamine provoquent de façon prédominante des actions excitatrices (Jones, 2005). Certaines études pharmacologiques chez le chat, le rat et les singes et des études lésionnelles menées chez le chat montrent que la diminution de la quantité de sérotonine provoque des insomnies et donc suggèrent que la sérotonine favorise le sommeil (Weitzman *et al.*, 1968 ; Koella *et al.*, 1968 ; Borbely *et al.*, 1981 ; Jouvét *et al.*, 1967). D'autres études lésionnelles et pharmacologiques chez le rat ne montrent pas d'effet de la déplétion sérotoninergique ni sur l'éveil ni sur le sommeil (Ross *et al.*, 1976). En fait, il semble que, comme l'a suggéré Jouvét (1969), que la libération de la sérotonine pendant l'éveil pourrait, d'une certaine façon, préparer le cerveau au sommeil et donc une réduction importante de sérotonine pourrait interférer avec la production du sommeil. La libération de la 5-HT pendant l'éveil pourrait mettre en route une cascade d'événements génomiques au niveau de neurones hypnogéniques localisés dans l'aire préoptique (Jouvét, 1999).

## **2. Systèmes actifs pendant l'éveil, moins actifs pendant le sommeil lent et actifs pendant le sommeil paradoxal**

### ***a. Le système pontomésencéphalique cholinergique***

Les neurones cholinergiques pontomésencéphaliques (du noyau pédiculopontin et le noyau du tegmentum laterodorsal) constituent la source majeure d'activation en provenance du haut du pont du tronc cérébral, apportée aux noyaux thalamiques. A un degré plus faible, ces neurones projettent via la voie ventrale extrathalamique vers l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal, et vers la formation réticulée du tronc cérébral (Steriade *et al.*, 1990).

L'injection d'agonistes cholinergiques comme le carbachol dans le tegmentum pontomésencéphalique cause une activation corticale accompagnée d'une atonie musculaire, configuration qui évoque le sommeil paradoxal (Jones, 2004) : l'ACh peut agir sur différentes populations cellulaires cibles pour favoriser l'éveil cortical et inhiber le tonus musculaire. Au niveau du thalamus, l'ACh agit sur les récepteurs muscariniques et nicotiques pour faciliter l'activation corticale (Curro Dossi *et al.*, 1991). Elle excite les neurones-relai thalamocorticaux via une action excitatrice directe des récepteurs muscariniques et nicotiques sur les neurones relai et via une action facilitatrice indirecte des récepteurs muscariniques sur les neurones réticulaires thalamiques GABA-ergiques.

De même, au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral, l'ACh peut agir sur différents récepteurs pour, d'une part, exciter des neurones impliqués soit dans l'activation corticale soit dans l'inhibition motrice et pour, d'autre part, inhiber d'autres neurones comme les neurones réticulospinaux, qui excitent les motoneurones (Jones, 2004). Normalement, il ya un équilibre entre la neurotransmission cholinergique et noradrénergique, afin que l'activation des deux types de neurones maintienne un état de veille avec à la fois un tonus musculaire et une activation corticale. Chez l'homme, les inhibiteurs acétylcholinestérasique stimule l'activation corticale associé à un éveil prolongé lorsqu'ils sont administrés pendant l'éveil mais précipite la survenue de sommeil paradoxal lorsqu'ils sont administrés pendant le sommeil (Gillin & Sitaram, 1984) quand les autres systèmes de l'éveil sont inactifs.

### ***b. Le système du télencéphale basal***

Les neurones cholinergiques du télencéphale basal, dont le noyau basal de Meynert de la substance innommée, déchargent de façon tonique pendant l'éveil et le sommeil paradoxal (Steriade et Buszaki, 1990 ; Buzsaki *et al.*, 1988). Ils reçoivent des activations d'autres systèmes de l'éveil du tronc cérébral et de l'hypothalamus et en retour, projettent de façon diffuse vers l'ensemble du cortex. Ils peuvent exciter directement les neurones corticaux et supprimer les oscillations du noyau réticulaire thalamique qui génèrent les fuseaux corticaux et la somnolence ou le sommeil lent léger (Steriade, 1991). Comme les neurones thalamocorticaux, les neurones cholinergiques du télencéphale basal peuvent relayer une activité excitatrice (par exemple à partir des neurones glutamatergiques, noradrénergiques et histaminergiques) à partir des structures réticulées du cerveau vers le cortex (Jones, 2005). Les neurones glutamatergiques projettent très largement vers le cortex cérébral pour stimuler l'activation corticale et quelques neurones du télencéphale basal qui projettent sur le cortex

utilisent aussi le glutamate comme neurotransmetteur (Henny et Jones, 2004). Les neurones GABAergiques ascendants du télencéphale basal projettent aussi vers le cortex (Jones et Muhlethaler, 1999) et pourraient agir en synergie avec les neurones cholinergiques de l'activation corticale, probablement par une désinhibition ascendante, étant donné qu'ils innervent largement les neurones corticaux inhibiteurs (Freund et Meskenaite, 1992). On n'a donc pas de doute que la substance innominée et le télencéphale basal adjacent dans son ensemble, incluant les neurones cholinergiques, GABAergiques et peut-être d'autres groupes de neurones non identifiés pour le moment, joue un rôle important dans l'activation corticale à la fois pendant l'éveil et le sommeil paradoxal et dans la modulation des différents rythmes corticaux. Cependant, le télencéphale basal n'est pas indispensable pour le maintien à long terme des activités rapides de bas voltage corticales, puisque chez le chat, la destruction massive du télencéphale basal incluant les aires latérales préoptiques n'abolit pas l'activation corticale (Szymusiak et McGinty, 1986).

### ***c. La formation réticulée glutamatergique***

Comme l'ont montré Magoun et Moruzzi (1949), la formation réticulée du tronc cérébral joue un rôle crucial dans l'activation corticale et le comportement d'éveil (Jones, 2005). Outre des neurones cholinergiques, les entrées excitatrices vers le thalamus se composent des neurones aminergiques du tronc cérébral et de l'hypothalamus, et des neurones glutamatergiques localisés au cœur du tronc cérébral (Steriade *et al.*, 1993). Les neurones à glutamate sont présents dans la formation réticulée bulbaire et mésencéphalique, et dans les noyaux intralaminaires du thalamus qui projettent vers le cortex. Ainsi, les neurones glutamatergiques constituent la colonne vertébrale des systèmes d'activation corticale et d'éveil comportemental dans le cerveau (Jones, 2005). Étant donné l'importance du glutamate, on comprend aisément que de nombreux produits anesthésiques (dont la kétamine) diminuent la neurotransmission glutamatergique (Rudolph et Antkowiak, 2004). Les neurones glutamatergiques impliqués dans l'éveil sont régulés par les neurotransmetteurs neuromodulateurs qui sont libérés par d'autres systèmes de l'éveil.

## **3. Le système dopaminergique**

Un groupe de cellules dopaminergiques qui projettent de façon diffuse dans la substance grise periaqueducule ventral s'expriment après un réveil naturel ou forcé et leur

lésion entraîne une augmentation du sommeil. Ces cellules pourraient être l'activation ascendante dopaminergique si longtemps recherchée (Lu *et al.*, 2006). Le groupe dopaminergique A11, localisé dans l'hypothalamus dorsopostérieur et le thalamus subparafasciculaire, a des projections hypothalamiques massives (voie tubéro-infundibulaire, circuit court, intrahypothalamique) et envoie des fibres vers le tegmentum mésopontin (Sakai, 1991), lequel joue un rôle important dans l'activation corticale pendant l'éveil et le sommeil paradoxal (Steriade, 1991 ; Jones, 1993). Chez le chat, des lésions de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire, contenant les neurones dopaminergiques ascendants, produisent une absence de réponse comportementale et une akinésie mais ne s'accompagnent pas de diminution de l'activation corticale (Jones *et al.*, 1973).

La somnolence est souvent présente lors de la prise d'haloperidol<sup>7</sup> ou de chlorpromazine<sup>8</sup> ou chez les patients parkinsoniens (Ongini *et al.*, 1993; Arnulf *et al.*, 2008). On peut ajouter que les agonistes des récepteurs D2 comme le ropinirole<sup>8</sup> provoque une somnolence par l'activation des récepteurs D2 autoinhibiteurs qui réduisent la transmission dopaminergique. C'est au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale que les neurones dopaminergiques sont les plus abondants et pourtant même si ces cellules ont un mode de décharge en relation avec le mouvement et la récompense, on n'a pas mis en évidence de modification de leur taux de décharge entre l'éveil et le sommeil (Schultz, 2007; Trulson, 1985 ; Trulson *et al.*, 1984). Néanmoins, les niveaux extracellulaires de dopamine sont élevés pendant l'éveil et plus faible pendant le sommeil lent, suggérant que certains neurones dopaminergiques doivent être actifs à l'éveil (Trulson, 1985) ; les neurones dopaminergiques de la substance grise périaqueducule ventrale du pont semblent responsable de ces modulations d'activité dopaminergique au cours de l'éveil et du sommeil (Lu *et al.*, 2006). En somme, si la façon dont la dopamine favorise l'éveil n'est pas claire, la dopamine pourrait favoriser l'éveil quand un individu est très motivé ou actif physiquement (Espaná et Scammell, 2011). Il a d'ailleurs été mis en évidence, après une nuit de privation de sommeil une hyperstimulation des récepteurs D2 dans le striatum (Volkow et al, 2008, 2009) qui pourrait refléter une réponse striatale dopaminergique compensatoire pour maintenir l'éveil. Les drogues qui augmentent l'activité dopaminergique sont fréquemment utilisées pour améliorer la somnolence diurne excessive. Les stimulants comme le méthylphénidate (Ritaline®) et les amphétamines augmentent les niveaux extracellulaires de dopamine en perturbant le fonctionnement du transporteur de la dopamine (Schmitt et Reith, 2010). Ces

---

<sup>7</sup> Antipsychotiques avec une action antidopaminergique

<sup>8</sup> Utilisé pour traiter la maladie de Parkinson ou le syndrome des jambes sans repos

drogues sont généralement efficaces mais en raison du renforcement de la récompense, elles sont très addictogènes et en raison du renforcement des voies motrices, elles peuvent provoquer des tics et d'autres troubles moteurs. A forte dose, ces substances stimulantes peuvent aussi bloquer la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine entraînant des tachycardies, des arythmies des états maniaques et psychotiques (España et Scammell, 2011). Le Modafinil<sup>9</sup> est fréquemment prescrit dans le cadre de somnolences en particulier celles liées à la narcolepsie. Cliniquement, il favorise effectivement l'éveil avec généralement moins d'effets secondaires que les stimulants classiques. Comme les amphétamines, le modafinil agit en perturbant les transporteurs de la dopamine chez l'humain et les rongeurs (Volkow *et al.*, 2009 ; Mignot *et al.*, 1994). De plus, les souris dépourvues de transporteurs de dopamine ne montrent pas d'augmentation de leur éveil sous modafinil et les antagonistes des récepteurs D1 et D2 peuvent bloquer l'effet inducteur d'éveil du modafinil (Wisor *et al.*, 2001). Ces éléments montrent que la dopamine est nécessairement impliquée dans les mécanismes qui favorisent l'éveil.

#### **4. Systèmes de l'éveil, redondants ou spécifiques ?**

Les systèmes de l'éveil sont décrits comme redondants (Luppi *et al.*, 2011) car aucun n'apparaît absolument nécessaire pour l'éveil, bien que chacun contribue de façon particulière à la production et au maintien de l'éveil (Jones, 2005a). Ils produisent les mêmes effets sur leurs cibles (España et Scammell, 2011) : en effet, tous les systèmes de l'éveil excitent les neurones thalamiques et corticaux. Les interconnexions et les effets parallèles des systèmes de l'éveil pourraient expliquer pourquoi la lésion d'un des systèmes de l'éveil produit souvent des effets à court terme sur l'éveil. Fonctionnellement, c'est un ensemble de systèmes qui permet de maintenir l'éveil même si l'un des systèmes de l'éveil est lésé. Cependant, bien que des lésions de certains systèmes de l'éveil semblent avoir de faibles effets sur l'éveil global, on peut se demander si les différents systèmes de l'éveil sont mis en jeu de la même façon. En effet, ils ne semblent pas avoir tout à fait la même fonction. On a voulu étudier cette question en explorant les réponses aux cours de situations spécifiques et en particulier l'effet des déficits de ces systèmes de l'éveil sur le contrôle de l'erreur. Le contrôle de l'erreur fait partie de la supervision de l'action et plus généralement des fonctions exécutives. Ces fonctions sont

---

<sup>9</sup> Le Modafinil semble agir comme un agoniste  $\alpha 1$  adrénergique, augmenter la transmission excitatrice glutamatergique et diminuer la transmission GABAergique inhibitrice en plus de ces actions sur le système dopaminergique (Schwartz, 2009).

principalement d'origine frontale (Ridderinkhof *et al.*, 2004a) et on sait qu'il semble exister une fragilité de cette structure à la baisse de vigilance (Harrison et Horne, 2000).

## **IV. Aspects méthodologiques et outils pour étudier le contrôle de l'erreur**

### **A. Paradigme pour étudier le contrôle de l'erreur**

Au cours des dix dernières années de nombreuses équipes de recherche se sont intéressées au contrôle de l'erreur (*e.g.*, Dehaene *et al.*, 1994 ; Falkenstein *et al.*, 1991 ; Gehring *et al.*, 1993; Jentsch et Dudschig, 2009 ; van den Wildenberg *et al.*, 2010a ; van Meel *et al.*, 2007 ; Wylie *et al.*, 2010). Les mécanismes qui sous-tendent le contrôle d'exécution sont, le plus souvent, étudiés dans le cadre de tâches particulières de prise de décision, mettant en œuvre des processus bien formalisés (*e.g.* Eriksen et Eriksen, 1974 ; Craft et Simon, 1970). La tâche de Simon est une de ces tâches (Simon, 1990 ; Leuthold, 2011). Elle occupe une place particulière dans la psychologie expérimentale, comme d'autres tâches de conflits, qui lui sont très proches, en particulier la tâche de Stroop (Stroop, 1935) et la tâche des flankers d'Eriksen (Eriksen et Eriksen, 1974).

#### **1. Tâche de Simon**

La tâche de Simon est une tâche de temps de réaction (TR) de choix où les stimuli sont présentés latéralement par rapport à un point de fixation central et une dimension non-spatiale des stimuli, comme la couleur (rouge et vert par exemple), doit être associée à une réponse produite par la main droite ou la main gauche (figure 18). Lorsque le stimulus est présenté du côté ipsilatéral à la réponse à produire, l'association stimulus-réponse est dite congruente et lorsque le stimulus est présenté du côté controlatéral à la réponse à produire, l'association stimulus-réponse est dite incongruente.

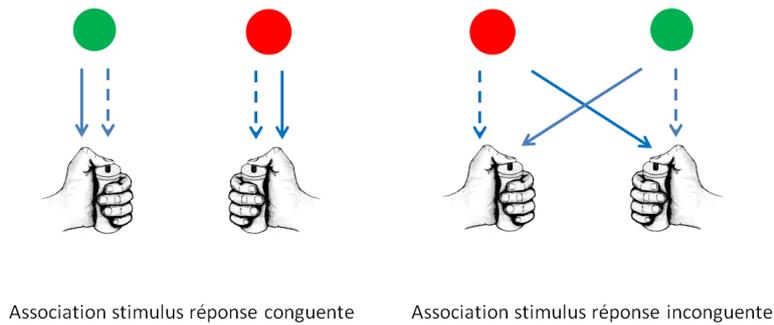


Figure 18: tâche de Simon, le sujet dans cet exemple doit associer la couleur rouge à la main droite et la couleur verte à la main gauche. En trait plein, la réponse activée par la couleur (attribut pertinent pour la tâche) en trait pointillé, la réponse activée par la position du stimulus (attribut non pertinent pour la tâche).

## 2. Effet Simon

Les TR et les taux d'erreurs sont plus faibles en condition congruente qu'en condition incongruente. Cet effet est décrit sous le terme *d'effet Simon* (Hedge et Marsh, 1975). Cet effet Simon est également généralement observé lorsque l'attribut pertinent du stimulus pour la tâche et la production de la réponse partagent un attribut spatial commun, indépendamment du fait que l'on emploie la stimulation visuelle (e.g., Hommel, 1998), la stimulation auditive (e.g., Craft et Simon, 1970) ou la stimulation tactile (par exemple, Hasbroucq et Guiard, 1992) et que l'on demande aux participants d'effectuer des mouvements de la main, du pied ou de l'œil (par exemple, Leuthold et Schröter, 2006). L'effet Simon persiste après 5 jours et plus de 1000 essais (Simon *et al.*, 1973), indiquant qu'il n'est pas facilement surmonté malgré la pratique de la tâche.

## 3. Modèle de la double route

L'effet Simon est souvent interprété comme résultant d'une compétition entre des réponses alternatives. Selon le modèle de la double route (Korblum *et al.*, 1990), on considère que l'information véhiculée par le stimulus est traitée par deux routes fonctionnellement distinctes et parallèles, une indirecte et relativement lente, et une directe et rapide (figure 19). La position du stimulus, qui n'est pas pertinente pour la tâche, est supposée activer la réponse qui lui correspond sur le plan spatial (un stimulus présenté à droite active la réponse du côté droit) via la route directe alors que l'attribut pertinent du stimulus pour la tâche (la couleur par exemple) active la réponse requise via la route indirecte (De Jong *et al.*, 1994; Kornblum, 1994; Proctor *et al.*, 1995).

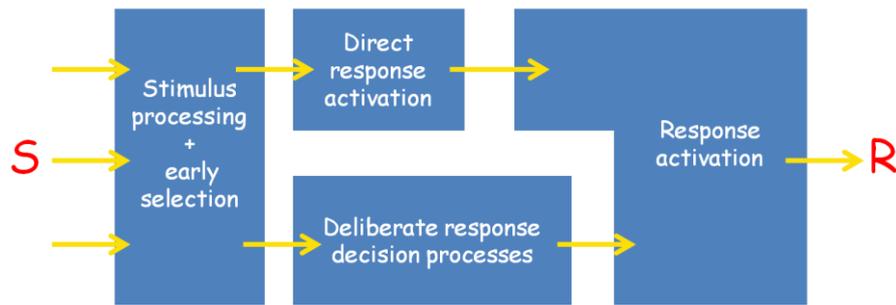


Figure 19: Architecture fonctionnelle des tâches de conflit. Dans la tâche de Simon, la position du stimulus amorce automatiquement la réponse ipsilatérale par l'intermédiaire de la route directe (Direct Response Activation) tandis que l'attribut pertinent du stimulus active la réponse requise par la route indirecte (Deliberate Response Decision) ; Les deux routes convergent au niveau des structures motrices (Response Activation Processes). S = stimulus ; R = réponse

Les deux routes activent les réponses possibles : la route directe amorce la réponse ipsilatérale au stimulus et la route indirecte active la réponse requise. Quand l'association stimulus réponse est congruente, la route directe amorce l'activation de la réponse correcte et ainsi facilite son implémentation. A l'inverse, quand l'association stimulus-réponse est incongruente, la route directe amorce la réponse à ne pas produire et cette réponse est en compétition avec la réponse à produire. La résolution de ce « conflit » entre les deux réponses requiert du temps (le TR est plus long) et cause des erreurs.

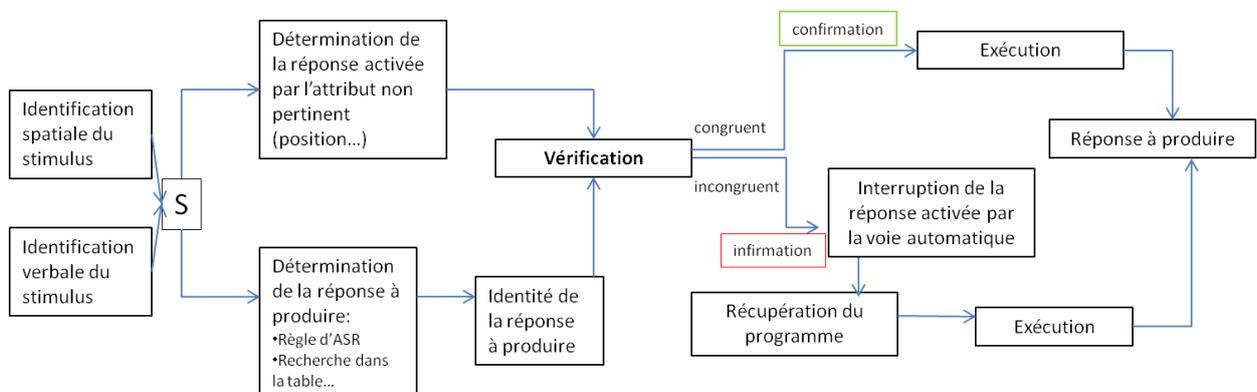


Figure 20: S= stimulus ; Partie du haut, activation de la réponse via la route directe, quand l'association stimulus-réponse est congruente, l'activation de la réponse est confirmée (« confirmation » dans le rectangle vert) par rapport à la réponse activée par la route indirecte (partie du bas à gauche) puis exécuter ; Quand l'association stimulus-réponse est incongruente, l'activation de la réponse est infirmée (« Infirmation » dans le rectangle rouge) par rapport à la réponse activée par la route indirecte, la réponse activée par la voie directe doit être inhiber et la réponse activée par la route indirecte doit être exécuter.

Ainsi, selon ce modèle, la présentation du stimulus déclenche deux fonctions, l'activation et la confirmation (figure 20). La fonction d'activation est représentée par la mise en jeu de la route directe, le modèle pose donc comme principe que la fonction d'activation est automatique. Concernant la fonction de confirmation, en identifiant la réponse requise, on vérifie que la réponse amorcée est valide. Si la réponse amorcée et la réponse requise sont les mêmes, alors la réponse amorcée est validée et la réponse produite sera relativement rapide et précise. L'amorce a donc été facilitante et a générée un bénéfice dans l'émission de la réponse. A l'inverse, si la réponse amorcée n'est pas valide, la réponse activée doit être interrompue ou modifiée pour que la bonne réponse soit produite à la place. Ce processus entrainera l'émission de la bonne réponse de façon relativement lente et sera source d'erreurs. Dans ce cas, on dit que la réponse amorcée a causé une interférence a généré un coût. Dans la tâche de Simon, où les deux attributs du stimulus (position, non pertinente et couleur, ou autre, attribut pertinent) sont imbriqués, ces deux fonctions, activation et confirmation, sont combinées pour un même signal et se terminent à des temps différents.

*Hypothèse de « Suppression de l'activation »*

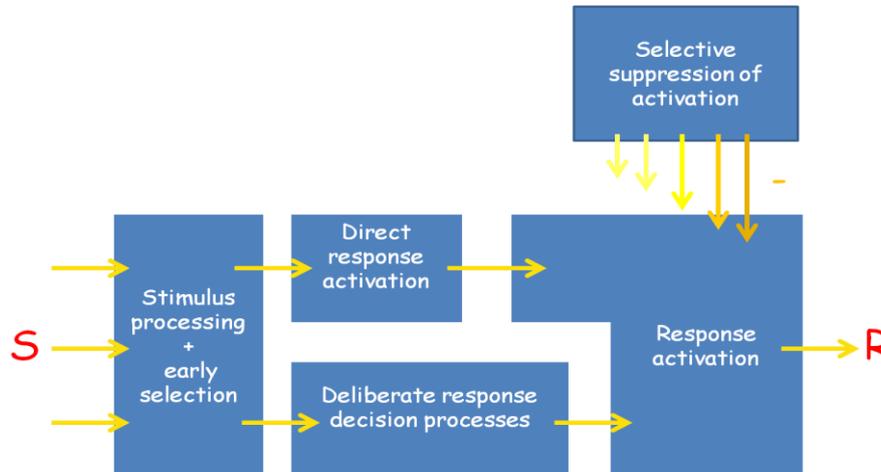


Figure 21: Extension du modèle de la double route par Ridderinkhof (2002).

Il est généralement admis que l'écartement dû à un facteur expérimental entre deux distributions de TR augmente quand les TR augmentent. Cela s'expliquerait par une relation linéaire entre le TR moyen et l'écart-type des TR pour chaque sujet pris individuellement (Wagenmakers et Brown, 2007). Les analyses de distributions et les courbes delta (figure 22) ont été utilisées pour étudier la taille de l'effet Simon en fonction du TR. Ces analyses de

distribution mettent en évidence que l'effet Simon diminuait quand les TR augmentent (De Jong *et al.*, 1994), ce qui va contre le principe général, en effet on aurait attendu que l'effet de congruence augmente quand les TR s'allongent.

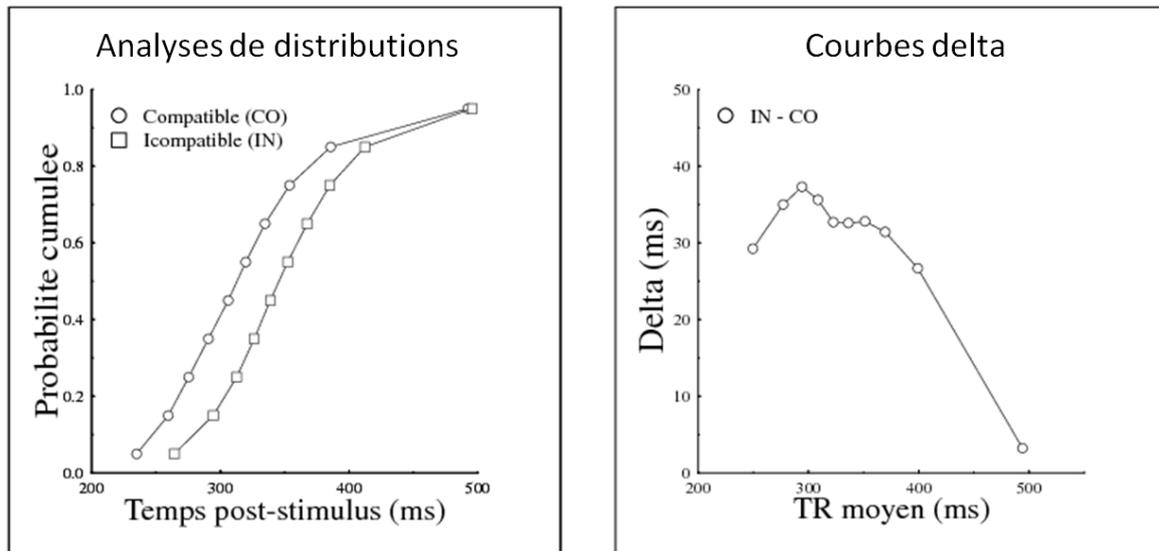


Figure 22 : Gauche : distributions de TR obtenues dans la tâche de Simon pour les associations congruentes (marqueurs ronds) et incongruentes (marqueurs carrés). On observe que les deux distributions convergent, c'est-à-dire que la différence entre les essais congruents et incongruents décroît avec l'allongement de TR. Droite : courbe des indices delta correspondant à la différence entre les deux distributions. La convergence des distributions est visualisée par une courbe delta de pente négative (Données issues de Davranche et McMorris, 2009)

Pour rendre compte de cet effet paradoxal de la diminution de l'effet de congruence quand les TR augmentent, Ridderinkhoff (2002) a proposé l'hypothèse « suppression de l'activation » : Afin de produire la réponse requise, via la route indirecte, la route directe doit être inhibée pour éviter les erreurs par activations « automatiques » de la réponse. Cette inhibition est donc un processus actif qui consiste à inhiber la route directe avant qu'elle n'ait pu activer la réponse amorcée par la position du stimulus. Comme cette inhibition ou « suppression sélective » met du temps à se mettre en place, l'hypothèse prédit que les essais les plus courts seront les plus à risque d'être des actions « impulsives » (Van Den Wildenberg *et al.*, 2010 a,b) causées par l'activation de la réponse activée par la route directe. A l'inverse, les essais les plus longs seront moins vulnérables aux actions « impulsives » puisque dans ces cas, la suppression sélective de la réponse active par la route directe aura eu le temps de se mettre en place (Van Den Wildenberg *et al.*, 2010 a,b). Lorsque cette inhibition n'a pas eu le temps de se mettre en place, tout se passe comme décrit précédemment avec les effets de facilitation en condition congruente et de dysfacilitation en condition incongruente. Par

contre, quand l'inhibition a eu le temps de se mettre en place quelle que soit l'association stimulus-réponse (congruente ou incongruente) la route directe n'est pas activée et le traitement de l'information emprunte une troisième route, commune aux deux types d'associations stimulus-réponse (congruente et incongruente) : après identification du stimulus, le stimulus est associé à la réponse à produire et la réponse à produire est émise. Les effets de facilitation lors des associations stimulus-réponse congruentes et de dysfacilitation lors des associations stimulus-réponse incongruentes n'ont plus lieu d'être. Ainsi, quand la suppression de l'activation de la route directe est efficace (elle a d'autant plus de chance de l'avoir été que les TR sont longs), tout se passe comme si la chaîne de traitement de l'information était la même quelle que soit l'association stimulus-réponse (figure 23), ce qui rend compte de la disparition de l'effet Simon pour les TR les plus longs.

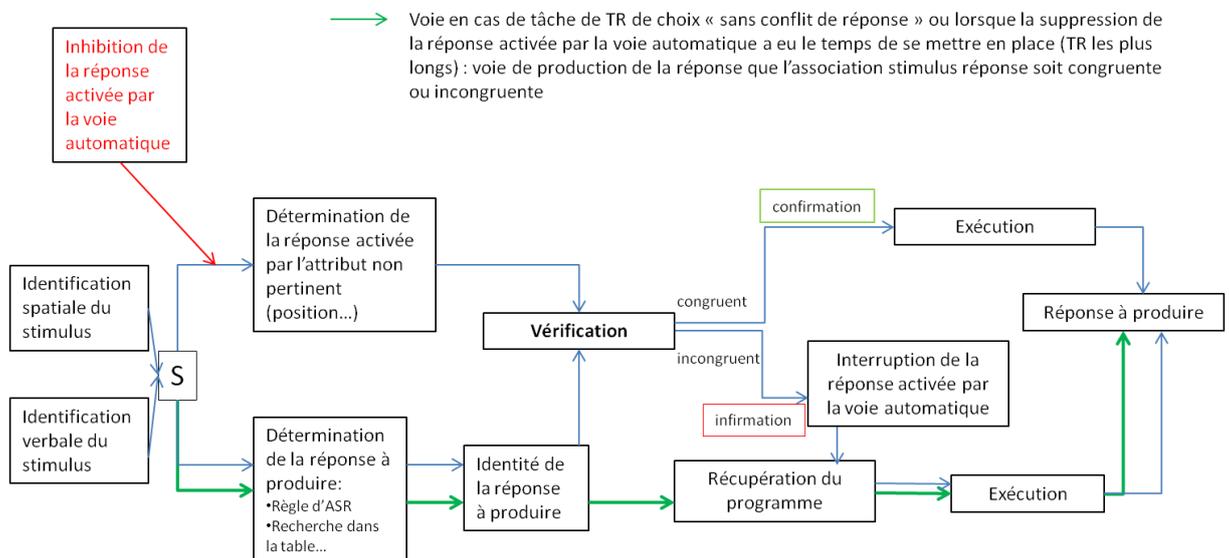


Figure 23: le modèle de la double route avec l'inhibition de la voie automatique en rouge. En vert, la voie de production de réponse activée lorsque la voie automatique a été inhibée. Elle est commune pour les associations stimulus-réponses congruentes et incongruentes

En outre, la tendance à réagir de façon impulsive est révélée par la relation entre les erreurs et le TR, cela a pu être mis en évidence grâce aux CAF (*conditional accuracy functions*). Plus le TR est court, plus la réponse fournie a de chance d'avoir été produite par l'activation de la réponse activée par la route directe. Si, pour les essais congruents, cela s'exprime par l'émission de la réponse requise, par contre, pour les essais incongruents, cela s'exprime par une erreur si on ne s'intéresse aux réponses que de façon dichotomique (correctes vs erreurs). Par contre, si on enregistre l'EMG, cela s'exprime par une activation de réponse incorrecte. Si cette activation incorrecte est détectée et corrigée avant d'avoir atteint

le seuil de force nécessaire pour déclencher la réponse mécanique alors la réponse émise sera correcte mais contiendra une ébauche d'erreur. Sinon la réponse émise sera erronée (*cf* p.26). Réaliser la courbe du taux d'activations incorrectes (ou du taux de réponses correctes ne contenant pas d'ébauches d'erreurs) en fonction du TR (CIAF = conditional incorrect activation function) permet donc d'étudier la « force » de la route directe de façon plus précise qu'en n'étudiant que les CAF.

La mise en jeu de l'inhibition de la route directe permet de prévenir la survenue d'erreurs lorsque l'association stimulus-réponse est incongruente. Son étude par les analyses de distributions (témoin de la mise en place de l'inhibition) et les CIAF (témoin de la force de la route directe) permet donc d'évaluer de façon comportementale la mise en jeu du contrôle de l'erreur proactif (avant le début de l'exécution d'une erreur) en-ligne (au cours d'un essai).

#### **4. Effets séquentiels type Gratton**

Quand on manipule la relation spatiale entre le stimulus et la réponse qu'il appelle, on observe des ajustements d'un essai à l'autre (micro-échange) en plus du ralentissement post-erreur et de l'accélération pré-erreur. En fait, la taille de l'effet Simon pour l'essai en cours (essai n) est sensible à la nature congruente ou incongruente, de l'association stimulus réponse de l'essai qui précède (essai n-1). La taille de l'effet Simon à l'essai n est importante après des essais n-1 congruents, et elle est réduite (*e.g.* Praamstra *et al.*, 1999 ; Ridderinkhof, 2002), voire nulle (Hommel *et al.*, 2004 ; Stürmer *et al.*, 2004) et parfois même inversé (Hommel *et al.*, 2004 ; Valle-Inclán *et al.*, 2002) après des essais n-1 incongruents. Ces effets séquentiels sont désignés sous le terme « d'effet Gratton » (Gratton *et al.*, 1988 ; Stürmer *et al.*, 2002). Cet effet témoigne de la mise en jeu d'un processus d'ajustement d'un essai sur l'autre en fonction de la nature de l'association stimulus-réponse et de la mise en jeu d'un système superviseur responsable de l'activation de ces ajustements (figure 24).

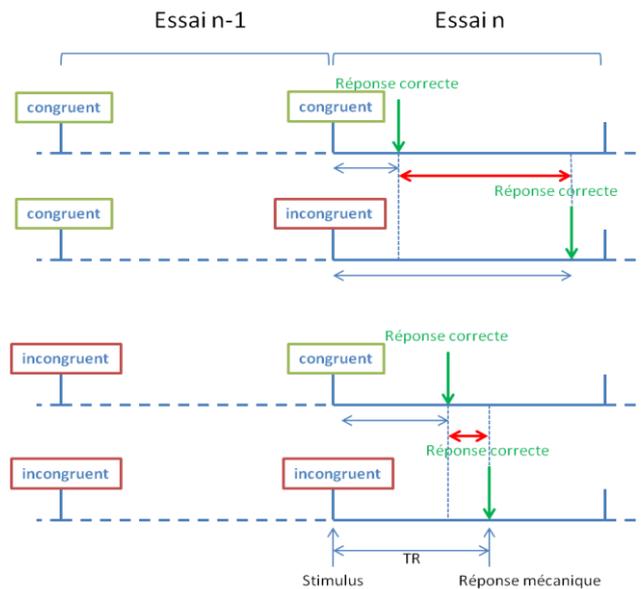


Figure 24 : Illustration de l'effet Gratton. En haut, l'essai n-1 est congruent, la différence de TR en l'essai n congruent ou incongruent est grande. En bas, l'essai n-1 est incongruent, la différence de TR en l'essai n congruent ou incongruent est plus faible. La flèche rouge représente la taille de l'effet Simon

## 5. Résumé des indices pour étudier le contrôle de l'erreur

Le contrôle de l'erreur peut être proactif (afin d'éviter que ne survienne une erreur) ou réactif (lorsqu'une erreur a eu lieu). Le contrôle proactif de l'erreur peut s'opérer hors-ligne, c'est-à-dire opérer des ajustements d'un essai sur l'autre. Les contrôles proactif et réactif peuvent s'opérer en ligne, alors même que l'essai est en train d'être réalisé. On dispose donc d'un certain nombre d'indices qui témoignent de la mise en jeu des mécanismes du contrôle de l'erreur. Ils sont regroupés dans le tableau 2 ci-dessous :

	Proactif	réactif
<b>En-ligne</b>	inhibition de M1 ipsilatéral à la réponse produite Delta plot (suppression de l'activation de la voie automatique)	Existence des ébauches d'erreur Ne
<b>Hors-ligne</b>	Ralentissement post-erreur Effet Gratton	

Tableau 2 : en ligne les indices du contrôle de l'erreur en ligne et hors-ligne et en colonne, les indices du contrôle de l'erreur proactif et réactif

## B. Analyses de distributions, technique de vincentisation

Deux techniques sont généralement utilisées pour étudier la forme des distributions des TR. La première consiste à ajuster une fonction de probabilité théorique aux données expérimentales individuelles collectées essai par essai (Luce, 1986). Cette technique permet d'ajuster les TR selon une fonction prédéterminée *a priori* comme décrivant le mieux les données expérimentales (Ex-Gaussienne, gamma, LogNormale...). La deuxième est une technique d'analyse de distributions moyennes par « vincentisation » (Vincent, 1912). Nous avons choisi d'utiliser la deuxième technique pour étudier la forme des distributions.

La technique dite de « vincentisation » proposée par Vincent (1912), développée par Ratcliff (1979), repose sur l'estimation d'une distribution moyenne représentative de distributions individuelles. Cette technique présente comme avantages 1) d'aborder la forme de la distribution sans présumer de la fonction de probabilité qui représenterait le mieux la distribution des TR et 2) de travailler sur des données réelles et non sur une représentation théorique des données, comme c'est le cas lors de l'ajustement de fonctions de probabilité théoriques (Luce, 1986). Ratcliff (1979) a montré que la vincentisation permettait d'obtenir une estimation correcte de la distribution.

Cette technique consiste à classer les TR de chaque sujet pour chaque condition par ordre croissant puis de décomposer cette distribution en classes ou « quantiles » de mêmes effectifs (même nombre d'essais par classe). Le calcul du TR moyen de chaque classe permet d'obtenir une distribution vincentisée individuelle de chaque sujet puis une distribution vincentisée de groupe en moyennant les distributions individuelles quantile par quantile. Il faut noter que la vincentisation est le seul moyen d'obtenir une distribution de groupe à partir de distributions individuelles car il n'est pas correct de moyenner simplement les ordonnées des distributions individuelles pour obtenir une distribution moyenne.

A partir des distributions vincentisées, il est possible de calculer l'indice delta et donc de réaliser les courbes delta (= delta plot). L'indice delta représente l'écart entre les distributions de TR de deux conditions expérimentales rapporté à la moyenne du TR moyen obtenu pour deux conditions (pour un quantile donné,  $\Delta = \frac{TR_1 - TR_2}{(TR_1 + TR_2) / 2}$  en fonction de  $(TR_1 + TR_2) / 2$ ). L'indice delta, exprimés en millisecondes, rend compte à la fois de l'amplitude et du sens de l'effet du facteur manipulé pour chaque classe. Les courbes delta reflètent la dynamique de l'effet du facteur manipulé. Si les delta-plots sont stables d'une

classe à l'autre, on considère que l'effet du facteur manipulé est le même tout au long de la distribution, c'est-à-dire, quels que soient les TR. A l'inverse, s'il existe des changements significatifs des delta-plots en fonctions des classes alors on considère que l'amplitude du facteur manipulé varie en fonction de la vitesse de la réponse. Dans le cas de tâches de Simon, où on manipule l'effet de congruence stimulus-réponse, les courbes delta permettent d'étudier l'évolution de la taille de l'effet Simon (TR des essais incongruents - TR des essais congruents) en fonction du TR. On peut ainsi étudier la capacité de suppression de l'activation de la voie directe grâce aux courbes delta. La mesure des pentes entre les valeurs d'effet Simon peuvent être calculées. La pente du segment des TR les plus longs calculée entre les derniers point des courbes delta, a été la mesure primaire qui a été associée à la compétence du contrôle inhibiteur de cette voie directe (Ridderinkhof, 2002).

Les CAF (conditional accuracy function), en indiquant les taux d'erreurs pour les TR les plus courts, permettent d'évaluer la force de la voie directe ou automatique. Les CAF sont obtenues en calculant les taux de réponses correctes vincentisés en fonction des TR à partir de l'ensemble de la distribution de tous les essais. Ainsi, on calcule les taux de réponses correctes pour chaque classe (par exemple, pour 5 classes, on calculera 5 taux de réponses correctes). Ces taux de réponses correctes par classe sont calculés en condition congruente et incongruente pour chaque sujet et dans chaque condition expérimentale étudiée. Ces taux de réponses correctes sont reportés sur un graphique en fonction du TR moyen de chaque classe.

Cependant, le calcul des CAF ne prend pas en compte les situations où la réponse incorrecte a failli être produite c'est-à-dire les ébauches d'erreurs. Or, dans ces situations, la première réponse activée est bien l'ébauche d'erreur bien qu'elle n'ait pas atteint le seuil de force suffisant pour déclencher la réponse mécanique. C'est pourquoi, au lieu de calculer les CAF, on a choisi de s'intéresser aux CIAF (*conditional incorrect activation function*). Ainsi, pour chaque classe, on a calculé le taux d'activations incorrectes en fonction des TR pour évaluer la force de cette route directe.

## **C. Electrophysiologie**

### **1. Electrogénèse cérébrale**

L'EEG est l'enregistrement des variations de potentiels électriques cérébraux dans le temps entre deux électrodes positionnées sur le cuir chevelu. L'EEG correspond à la somme

des activités électriques d'une population de neurones, avec une contribution modeste des cellules gliales (Lopes da Silva, 2010).

Les premiers enregistrements de l'activité cérébrale ont été réalisés par Richard Caton en 1875, chez le chien et en 1924, le psychiatre Hans Berger invente l'électroencéphalogramme chez l'homme (chez un patient trépané). En 1929, il réalise la description de l'activité de fond postérieure sinusoïdale de type  $\alpha$  (8-13 Hz) et de sa réactivité à l'ouverture des yeux.

### ***a. Au niveau du neurone***

Lorsqu'ils sont activés, les neurones génèrent des courants électriques (mouvements de charges) qui varient dans le temps. Ces sont des courants ioniques générés au niveau de la membrane cellulaire ; en d'autres termes, ce sont des courants transmembranaires. On peut distinguer deux formes d'activation neuronale (Lopes da Silva et van Rotterdam, 2005 ; Lopes da Silva, 2002 ; Nunez, 1995) : 1) Les potentiels d'action (PA), qui sont des changements rapides du potentiel de membrane si bien que le potentiel intracellulaire bascule soudainement du négatif au positif, puis très rapidement, (1 à 2 ms) retourne à sa valeur intracellulaire négative de repos, et 2) les potentiels post-synaptiques, excitateurs (PPSE = potentiel post-synaptique excitateur) et inhibiteurs (PPSI = potentiel post-synaptique inhibiteur), qui sont des changements plus lents du potentiel de membrane dus à l'activation synaptique. L'ouverture des canaux post-synaptiques suite à l'activité synaptique engendre des mouvements d'ions transmembranaires c'est-à-dire des courants. Dans le cas des PPSE (figure 25), un afflux d'ions positifs (par exemple de d'ions sodium) à l'intérieur du neurone entraîne une perte de charges positives (ou excès de charges négatives) dans le milieu extracellulaire. Un puits de courant, est ainsi généré dans le milieu extracellulaire au niveau de la synapse excitatrice. Dans le cas des PPSI (figure 25), on a un efflux d'ions positifs (par exemple d'ions potassium) du neurone vers le milieu extracellulaire, créant un excès de charges positives dans le milieu extra-cellulaire. Une source de courant est créée dans le milieu extracellulaire.

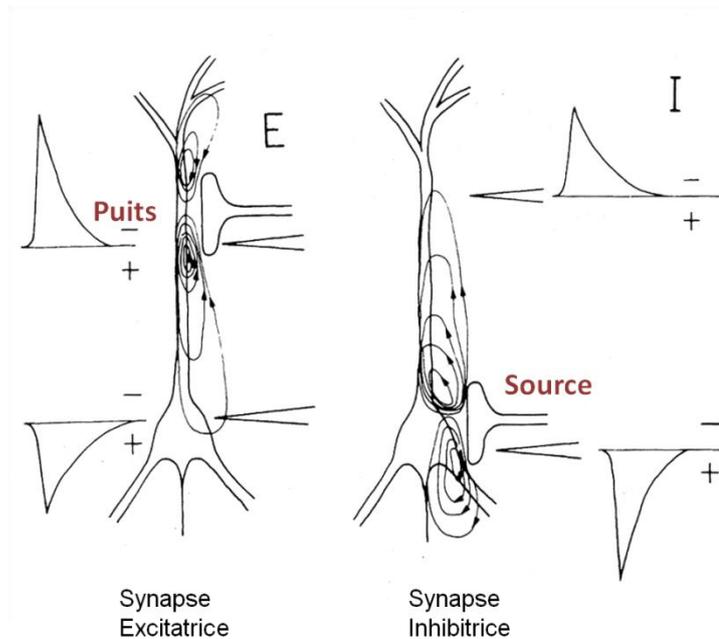


Figure 25 : Schéma de cellules pyramidales corticales présentant un pattern de courant par deux modes d'activation synaptique excitatrice (PPSE) et inhibitrice (PPSI). Typiquement les dendrites apicales de ces cellules sont orientées vers la surface corticale. PPSE : le flux de courant causé par l'activation de la synapse excitatrice au niveau de la dendrite apicale crée un puits de courant dans le milieu extracellulaire à côté de la synapse. Au niveau du soma il y a une source passive de courant résultant en un potentiel extracellulaire de polarité positive. PPSI : flux de courant causé par l'activation de la synapse inhibitrice crée au niveau du soma une source extracellulaire et un puits passif au niveau dendritique. Dans les deux cas, on montre une configuration dipolaire source-puits. (Adapté de Niedermeyer 2005 ; Lopes da Silva and van Rotterdam 2005)

Les cellules gliales occupent une part importante de l'espace entre les neurones et sont couplées les unes aux autres par des jonctions intercellulaires. La conductivité de ces dernières est très sensible aux changements de pH et aux taux de  $K^+$  et  $Ca^{2+}$ , et peut donc varier en fonction des conditions physiologiques ou pathologiques (Huang *et al.*, 2005), pouvant modifier les effets des activités synaptiques. Par ailleurs, le volume de l'espace extracellulaire peuvent changer sous différentes conditions physiologiques et pathologiques, qui se refléteront aussi dans les changements de conductivité des tissus (Lopes da Silva, 2010).

Dans le cas des PPSE, en plus du puits actif au niveau de la synapse, on a des sources passives distribuées le long des membranes du soma et de la dendrite. L'opposé survient dans le cas des PPSI : en plus de la source active au niveau de la synapse, on a des puits passifs distribués le long des membranes du soma et de la dendrite. Donc, on peut dire que l'activité synaptique, sur un site donné de la membrane soma-dendritique d'un neurone, crée une configuration puits-source dans le milieu extracellulaire autour du neurone. Ceci peut se représenter par l'apparition d'un dipôle électrique, puits et source y constituent

respectivement les pôles positifs et négatifs (figure 26). Le même raisonnement s'applique pour un PPSI et donne une polarité opposée. Il faut noter, que si le puits (ou la source) est ponctuel, la source (ou le puits) est distribuée, comme cela est schématisé sur la figure 25. On peut représenter ces dipôles par des vecteurs, dirigé de la charge négative vers la charge positive.

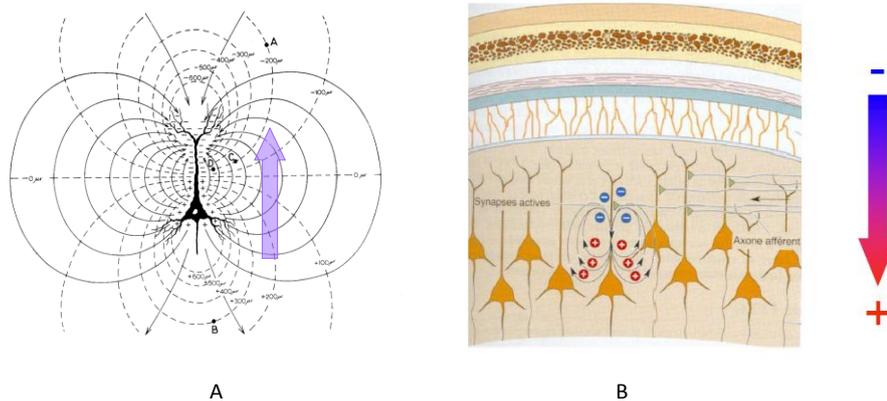


Figure 26: Modélisation des potentiels extracellulaires au moyen de dipôles. A : Cellule pyramidale corticale, modélisation par un dipôle élémentaire de courant. Les lignes représentent les champs et les potentiels créés par le dipôle. B : dans cet exemple, l'axone afférent fait synapse avec une dendrite apicale. L'activation de la synapse entraîne à cet endroit l'apparition d'un dipôle électrique dont le pôle négatif est dirigé vers le cuir chevelu et le pôle positif vers la profondeur corticale.

### ***b. Au niveau d'une population de neurones***

Si on représente le moment<sup>10</sup> du dipôle, par un vecteur, le champ électrique qui résulte de l'activité simultanée de plusieurs neurones est équivalent au champ produit par un dipôle qui serait la somme vectorielle de tous les dipôles élémentaires faisant partie de la population. Ce dipôle virtuel est appelé « dipôle équivalent » (Figure 27).

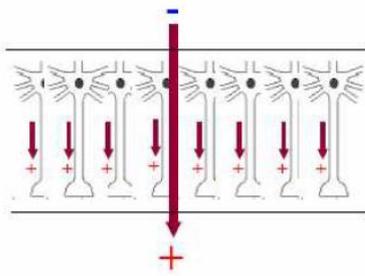


Figure 27: modèle du dipôle équivalent de courant, un dipôle modélise un ensemble de neurones qui constituent un générateur = Somme vectorielle des dipôles unitaire

<sup>10</sup> Si deux charges  $+q$  et  $-q$  sont localisées au même point de l'espace, leurs effets s'annulent. Le champ électrique qu'elles créent en tout point de l'espace est nul. Si par contre on les écarte pour former un dipôle, alors bien que la charge globale soit toujours nulle, il existe un champ électrique. On l'appelle le champ électrique dipolaire. Ce qui caractérise le dipôle, c'est la charge  $q$  multipliée par la distance  $d$  qui sépare les deux charges.

Les caractéristiques de ce dipôle équivalent dépendent de la disposition spatiale des neurones. Ainsi, la géométrie de l'activité électrique des sources neuronales doit être prise en compte. Il existe deux types de champs générés par des populations de neurones : les champs fermés et les champs ouverts (figure 28).

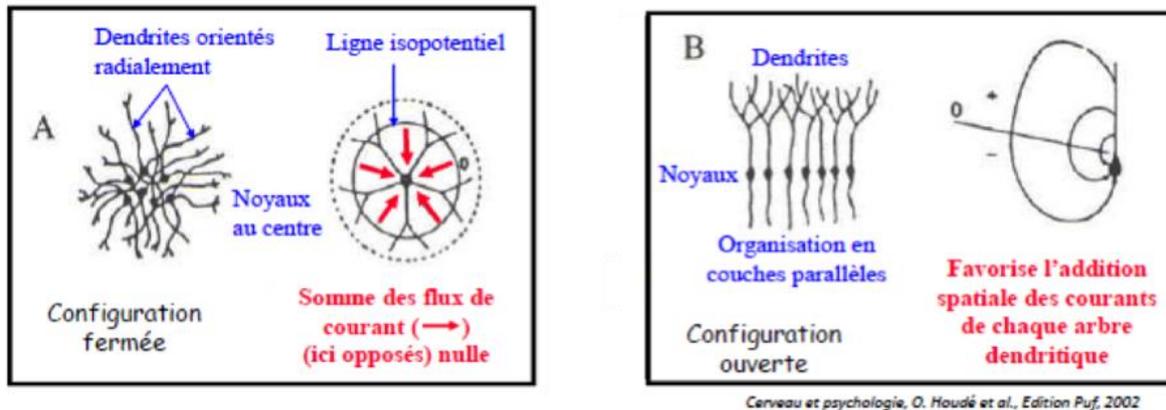


Figure 28 : A : Les neurones sont disposés en champ fermé ; B : les neurones sont disposés en champ ouvert

Dans le cas des champs fermés (figure 28 A), la somme de tous les vecteurs représentant les dipôles élémentaires est nulle. Le champ électrique à distance de ces populations neuronales est nul, bien que l'activité électrique puisse y être intense. Les champs ouverts (figure 28 B) sont produits par une population de neurones dont la somme de tous les vecteurs représentant les dipôles élémentaires n'est pas nulle. L'activation synchrone de ce type de population entraîne l'apparition d'une multitude de dipôles élémentaires dont la direction est l'axe dendro-somatique de chaque cellule dont l'addition donne un dipôle équivalent non nul, de direction perpendiculaire à la surface du cortex. En fait, les neurones qui contribuent à l'EEG sont ceux dont la configuration spatiale génère des « champs ouverts » selon la description classique de Lorente de No (1947), *i.e.* essentiellement les neurones pyramidaux du cortex, puisque ces derniers sont organisés en palissades avec des dendrites apicales alignées perpendiculairement à la surface du cortex.

### c. *Electrogénèse cérébrale*

L'activité neuronale produit des champs électriques et magnétiques <sup>11</sup>. Ces champs peuvent être enregistrées indirectement au moyen d'électrodes qui enregistrent des différences de potentiels, situées à proximité des sources (EEG local ou potentiel de champs proche = local field potential, LFP) ou à la surface du cortex (électrocorticogramme) ou à plus grande distance, au niveau du cuir chevelu (i.e. l'EEG dans le sens le plus courant du terme). Or, pour avoir une chance de capter, à la surface du cuir chevelu, les très faibles variations de potentiels engendrées par ces signaux électriques, il faut que ces derniers se somment pour devenir mesurables. Il faut donc, que ces signaux proviennent d'une population suffisamment importante pour qu'il y ait superposition spatiale et qu'ils soient suffisamment synchrones pour qu'il y ait superposition temporelle.

Pour qu'une activité cérébrale soit détectable en surface et, il faut au moins  $10^7$  activités élémentaires qui opèrent en même temps ou une surface de 40 à 200 mm<sup>2</sup> doit être couverte (Hämäläinen *et al.*, 1993 ; Nunez, 1981). De plus, une population neuronale n'est jamais activée de façon parfaitement synchrone, et on a un décalage temporel dans la genèse des différents signaux (PA, PPSE, PPSI). Or les potentiel d'action (PA) sont très courts (2 à 3 ms) et donc la probabilité qu'ils soient synchrone est très faible. Par contre, les PPS sont d'une durée de 20 à 30 ms, ainsi il est possible d'avoir de nombreuses cellules pyramidales coactives ou synchrones. On enregistre à la surface du cuir chevelu essentiellement les PPS.

Il faut préciser que la polarité de la différence de potentiel recueilli (positif ou négatif) ne renseigne pas *a priori*, sur la nature excitatrice ou inhibitrice de l'activité synaptique enregistrée. En effet, la polarité de la différence de potentiel dépend de la position de la synapse par rapport au soma (figure 29) et de la nature (excitatrice ou inhibitrice) de la synapse. Sur la figure 29, bien que ces deux synapses soient excitatrices, celle de gauche est proche du soma et loin de la surface, l'orientation du dipôle équivalent va de la profondeur vers la surface, on enregistre une positivité au niveau du cuir chevelu ; la synapse de droite est proche de la surface et à distance du soma : l'orientation du dipôle équivalent va de la surface vers la profondeur, on enregistre une négativité au niveau du cuir chevelu.

---

<sup>11</sup> Le champ électrique caractérise l'influence qu'une charge électrique peut exercer sur une autre charge. Le champ magnétique caractérise l'influence d'une charge électrique en mouvement et réciproquement le champ magnétique exerce son action sur les charges en mouvement

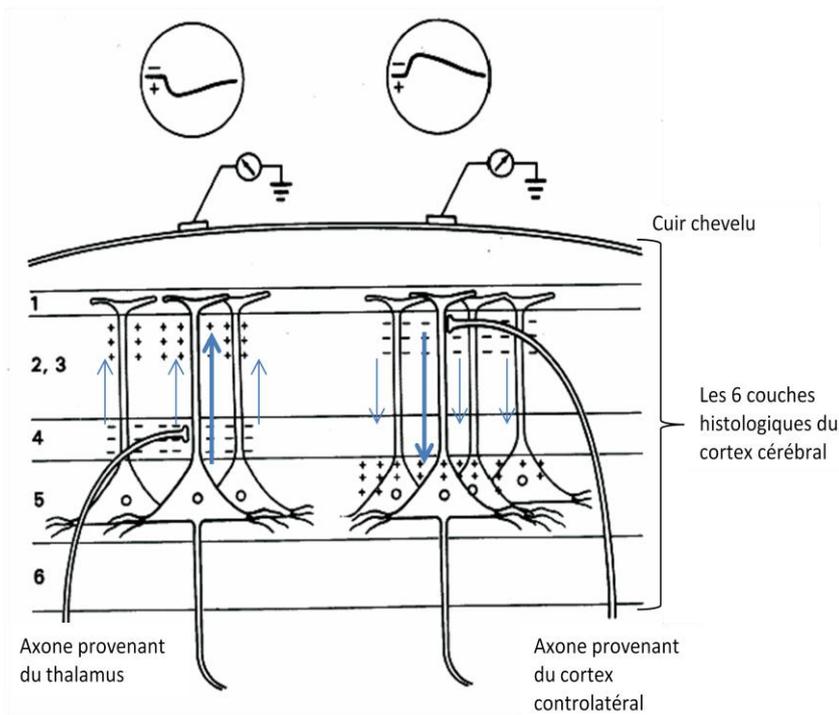


Figure 29: exemple de synapses excitatrices proche du soma (à gauche) et loin du soma (à droite) (d'après Kandel *et al.*, 2000). Ces deux synapses produisent des différences de potentiel inversé (positive à gauche et négative à droite) bien qu'elles soient de même nature. La différence se situe sur la position de la synapse par rapport au soma.

## 2. Techniques et mesures d'enregistrement

En pratique, l'EEG enregistre les variations dans le temps des différences de potentiel entre deux électrodes positionnées sur le cuir chevelu, générées par les variations de l'activité électrique cérébrale : si un facteur expérimental modifie les tracés EEG c'est que l'activité cérébrale est modifiée. Cependant, il faut souligner, pour les raisons que nous avons développées précédemment, que toute modification de l'activité cérébrale ne s'accompagne pas nécessairement d'une modification du tracé EEG et seule une petite partie de l'activité électrique cérébrale donne lieu à un dipôle équivalent (c'est-à-dire un générateur) dont le potentiel puisse être recueilli à la surface.

### **a. Enregistrements EEG monopolaires conventionnels**

Généralement, en recherche, l'électroencéphalogramme (EEG), est obtenu par des enregistrements dits « monopolaires » ; pour cela, des électrodes dites « actives » sont placées sur le cuir chevelu au-dessus de régions d'intérêt et une électrode dite « de référence » est placée sur un site supposé inactif, (c'est-à-dire idéalement, non affecté par l'activité cérébrale) ; en pratique, il s'agit souvent de l'apophyse mastoïde.

### **b. Potentiels évoqués**

Les potentiels évoqués (PE) sont des ondes ou des complexes d'ondes provoqués et liés dans le temps à un stimulus ou un évènement qui peut être repéré dans le temps de façon fiable. La latence, l'amplitude et la topographie de ces PE dépendent à la fois de facteurs dits « exogènes » (caractéristiques physiques des stimuli et des réponses) et de facteurs dits « endogènes » (opérations et transformations effectuées par le système nerveux central, après la présentation des stimuli et / ou avant la production d'une réponse).

#### Principe et moyennage

La présentation de stimuli ou la production de réponses provoque (ou « évoque ») des changements des différences de potentiel enregistrées par EEG. Les PE sont de faible amplitude, de quelques microvolts, et noyés dans l'EEG spontané de fond, dont l'amplitude est de l'ordre de quelques dizaines de microvolts. Pour les en extraire, on a recours à la technique dite de « moyennage ». L'évènement déclenchant le PE est répété plusieurs fois au cours d'un enregistrement. Cet enregistrement est ensuite segmenté (= découpé) en périodes égales (acquisitions) de sorte que l'instant zéro de chaque période corresponde à l'évènement déclenchant. Les acquisitions sont ensuite sommées à chaque instant puis moyennées. Les PE synchronisés sur un même évènement déclenchant sont toujours de même polarité et de même latence (en moyenne) : leur amplitude augmente proportionnellement au nombre d'acquisitions. Les activités spontanées sont oscillatoires et non pas synchronisées avec les évènements : elles s'ajoutent ou se soustraient d'une acquisition à l'autre, de telle manière que leur amplitude augmente plus lentement, proportionnellement à la racine carrée du nombre d'acquisitions. Par conséquent, le rapport entre le signal et l'activité spontanée (rapport

«signal/bruit») croît également proportionnellement à la racine carrée du nombre d'acquisitions.

## Problèmes et solutions

Variabilité des PE essais par essais : En pratique, la latence des PE n'est pas absolument stable d'un essai à l'autre : elle varie un peu. Si cette variabilité augmente, le PE moyenné obtenu est moins ample et plus étalé. D'autre part, lorsqu'on s'éloigne de l'événement déclenchant le PE, la variabilité des latences est susceptible d'augmenter. Ainsi les PE tardifs ont tendance à être moins bien moyennés : on perd en précision.

A l'extrême, lorsque les tracés EEG sont synchronisés sur un autre événement que celui que déclenche le PE, la variabilité des latences du PE par rapport à cet événement est très grande, et le PE peut diminuer jusqu'à disparaître. Ainsi lorsqu'on s'intéresse non pas aux activités liées au traitement du stimulus, mais aux activités liées au traitement des réponses, il est préférable de synchroniser les tracés sur la réponse motrice.

Enfin, il faut également garder à l'esprit que l'amplitude des PE varie probablement d'un essai à l'autre, elle aussi.

On ne peut pas appliquer la logique chronométrique (Meyer *et al.* 1988). Comme on vient de le montrer, on n'a pas accès (pour le moment) aux PE essai par essai car ils sont de faible amplitude et noyés dans l'EEG de fond ; on a uniquement accès à l'activité moyennée. C'est sur la base de cette activité moyennée que l'on détermine la latence du début d'un PE, ou la latence de son pic (amplitude maximale). Or les latences obtenues sur les tracés moyennés sont des approximations des latences moyennes : elles sont fonction de la distribution des latences de chaque PE (les PE les plus précoces contribuant davantage à la latence du début de l'activité moyennée) et de leur amplitude (les PE les plus amples contribuant davantage à la latence du pic de l'activité moyennée). En somme, la latence du début d'une onde moyennée ne correspond pas nécessairement à la latence moyenne du début des PE individuels. La latence du potentiel moyenné est principalement influencée par les latences les plus précoces. Ce qui veut dire que la latence apparente du début de l'onde moyennée risque donc d'être plus précoce que la moyenne des latences individuelles (Meyer *et al.*, 1988). Etant donné qu'on ne peut pas déterminer avec précision la latence des activités enregistrées, on ne peut pas appliquer la logique chronométrique qui consiste à décomposer le TR en différents intervalles, en fonction d'un indice électrophysiologique. Cette méthode pourrait conduire à des interprétations erronées.

Du point de vue morphologique, la forme des PE moyennés n'est pas nécessairement la forme des PE individuels, rendant délicat l'interprétation d'un changement d'amplitude. En effet, une diminution d'amplitude peut être certes due à une diminution de l'intensité des générateurs cérébraux responsables des PE, mais elle peut aussi être due à une plus grande variabilité dans sa latence, ce qui donne une onde moyenne plus étalée et moins ample. Cette variabilité est la somme des variabilités de chaque processus de traitement. Ainsi un TR allongé peut laisser plus de place disponible à chacune des variabilités, augmentant ainsi la variabilité totale. La diminution d'amplitude d'une onde dans une condition expérimentale peut donc être liée à un allongement des TR dans cette condition par rapport à une autre condition expérimentale.

Choix de la ligne de base. Enfin, l'amplitude des activités EEG est souvent mesurée par rapport à une valeur arbitrairement fixée à 0. Cette valeur correspond à la moyenne des activités survenant dans une période où l'événement étudié n'est pas censé affecter l'activité cérébrale. La coutume veut que l'on choisisse souvent la période correspond aux 100 ms précédant l'événement étudié : elle est appelée « ligne de base ». Lorsqu'on s'intéresse aux activités liées au signal de réponse, il n'y a pas de problème car les 100 ms qui précèdent l'apparition du signal ne comportent pas d'activité évoquée par présentation du stimulus au susceptibles d'influencer cette ligne de base. Le choix de cette ligne de base devient particulièrement critique lorsqu'on s'intéresse aux activités liées aux réponses. Imaginons deux conditions expérimentales conduisant à des TR différents. Le traitement de l'information est donc différent dans ces conditions. Une ligne de base trop proche de la réponse, par exemple choisie juste avant la réponse, ne correspondra pas aux mêmes phases de traitement de l'information d'une condition à l'autre, ce qui peut affecter les interprétations des données. Une ligne de base trop loin de la réponse, par exemple choisie avant le signal de réponse, risque de permettre aux processus post-sensoriels d'influencer les mesures se rapportant aux processus moteurs. Quand c'est possible, on a choisi de mesurer l'activité EEG permettant de s'affranchir des inconvénients liés au choix de la ligne de base, comme par exemple la différence d'amplitude obtenue entre le début de l'onde et son maximum d'amplitude (mesure « pic-à-pic ») ou de la mesure de pentes.

### ***c. Problèmes liés au recueil du signal***

#### L'électrode de référence

L'électrode de référence idéale serait une électrode insensible aux générateurs intra- ou extracérébraux, ce qui n'est jamais le cas (Katznelson 1981) : si on place l'électrode de référence sur la tête ou le cou, elle sera contaminée par l'activité cérébrale, si on la place ailleurs, elle sera contaminée par des activités extra-cérébrales telles que l'électrocardiogramme. Il n'est donc pas possible de trouver un site électriquement neutre à la surface du corps. Cependant, utiliser une électrode de référence à distance du corps n'est pas la solution non plus car pour enregistrer les différences de potentiel on utilise des amplificateurs différentiels. Ce type d'amplificateur permet l'amplification d'un signal biologique qui diffère au niveau de deux électrodes, tout en rejetant un signal commun aux deux électrodes (L'ECG par exemple). Utiliser une électrode de référence qui n'enregistrerait pas l'ECG par exemple ne permettrait pas la soustraction de l'ECG sur l'EEG de surface. On peut alors proposer de changer le potentiel de référence en calculant à chaque instant, une référence dite « moyenne » qui correspond à la valeur moyenne des différences de potentiel enregistrées sur tous les sites. Mais cette référence n'est pas parfaitement convenable non plus : cette activité moyenne n'est pas nécessairement stable d'une condition expérimentale à l'autre (Katznelson 1981). En somme, la différence de potentiel ainsi mesurée entre l'électrode de référence et l'électrode active ne représente pas très bien les variations de potentiel présentes au niveau de l'électrode active.

#### La diffusion des courants et effets de recouvrement

Le fait de traverser un milieu très résistant (les os du crâne) produit une diffusion des courants sur le cuir chevelu. De ce fait, la distribution du potentiel enregistré sur le cuir chevelu n'est qu'une image étalée et floue des activités électriques sous-jacentes. Cette diffusion des courants conduit à ce que les activités issues de différents générateurs intracérébraux se mêlent fréquemment sur les enregistrements recueillis au niveau du cuir chevelu (Nunez, 1981). Ces problèmes dits de « recouvrements » se posent particulièrement lorsqu'on s'intéresse aux activités évoquées par la réponse motrice induite par la présentation d'un stimulus (Kutas et Donchin 1980). A cause du problème de la diffusion, l'activité provoquée par les processus sensoriels est difficile à distinguer de celle évoquée par les processus

moteurs car elles se mélangent. Le degré de recouvrement est d'autant plus marqué que le TR est court puisque dans ce cas, la réponse est temporellement proche du stimulus. On voit alors que si les effets de diffusion génèrent des recouvrements dans l'espace, ils produisent secondairement des recouvrements dans le temps (Law *et al.*, 1993), ce qui altère la résolution temporelle de l'EEG, faisant perdre l'avantage intrinsèque de cette technique *c'est à dire* d'accéder en temps réel à l'activité cérébrale. En somme, les effets de diffusion génèrent des recouvrements dans l'espace et dans le temps. On peut essayer d'atténuer le recouvrement spatial, en améliorant la résolution spatiale de l'EEG. Si l'on adopte une conception relativement localisationniste des processus cérébraux, alors disposer d'une méthode permettant de séparer les activités issues des structures sensorielles et motrices, doit permettre de séparer les processus sensoriels et les processus moteurs.

Afin d'améliorer la résolution spatiale et secondairement temporelle des enregistrements EEG et de s'affranchir du problème de la référence, on a proposé d'estimer le Laplacien de surface (Hjorth 1975).

### **3. Le Laplacien de surface**

Le Laplacien peut se concevoir comme le degré de courbure de la surface qui représenterait la distribution de potentiels (Perrin *et al.* 1987 ; Hjorth 1975 ; Gevins 1989). Si on admet que le cuir chevelu est homogène et isotrope, le Laplacien est proportionnel à la composante radiale (sortant perpendiculairement du cuir chevelu) du gradient de densité de courant. Au niveau du cuir chevelu, ce gradient est maximal là où se trouve une source de courant et minimal là où se trouve un puits de courant. Le Laplacien renseigne exactement sur la position des sources et des puits de courant. (Perrin *et al.*, 1987). Par abus de langage, cette variation est souvent appelée « densité de courant du cuir chevelu » (« *scalp current density* » : SCD ou « *current source density*, CSD).

Le Laplacien de surface est la somme des dérivées secondes partielles du potentiel selon les deux directions (x et y) du plan tangentiel à la surface du cuir chevelu :

$$\Delta V(x,y) = \partial^2 V(x,y)/\partial x^2 + \partial^2 V(x,y)/\partial y^2$$

Où :

- $\Delta V$  : laplacien du potentiel électrique, en V/m<sup>2</sup> (par commodité, nous l'exprimons en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ )
- x et y : coordonnées cartésiennes du plan tangentiel à la surface du cuir chevelu
- V : fonction des 2 variables, décrivant la distribution spatiale du potentiel
- 

Le Laplacien est proportionnel à la variation spatiale de la composante radiale de la densité de courant c'est-à-dire au gradient de courant. Ce gradient étant maximal ou minimal là où se trouvent respectivement une source ou un puits de courant au niveau du cuir chevelu, le Laplacien renseigne exactement sur la position des sources et des puits de courant. Mais si le Laplacien renseigne sur la position des sources et des puits de courant sur le cuir chevelu, il ne permet pas de localiser formellement les générateurs intracérébraux qui sont à l'origine de ces sources et puits de courant.

### Intérêt du laplacien

Le Laplacien est une valeur absolue indépendante de tout point de référence : il est le résultat de deux dérivations successives.

Etant issu de deux dérivations successives, le Laplacien reflète des variations spatiales d'activité. Il agit comme un filtre spatial passe-haut, ce qui lui donne une *très bonne résolution spatiale* : il est rapidement nul à faible distance des extrema. La distribution des activités cérébrales qu'il produit est une approximation acceptable de ce que serait le corticogramme (Gevins 1989).

Les activités issues de générateurs différents sont beaucoup mieux séparées (Manahilov *et al.* 1992; Srebo 1985), ce qui fournit tout de même des indications sur la localisation probable des générateurs. En particulier, si le générateur correspond à un dipôle radial, le gradient de courant et donc le Laplacien sont maximaux à l'aplomb du générateur.

En séparant les activités issues de différentes régions, le Laplacien tend également à minimiser considérablement les effets de recouvrement.

Le Laplacien étant rapidement nul à faible distance des extrema, les distributions de laplacien sur le cuir chevelu sont donc beaucoup moins étalées que celles des potentiels, ce qui tend à minimiser les effets géométriques.

En améliorant la résolution spatiale (figure 30) et en évitant les effets de recouvrement, la latence des activités des différentes régions activées est déterminée avec plus de précision : la résolution temporelle de l'EEG est donc secondairement augmentée (Law *et al.* 1993).

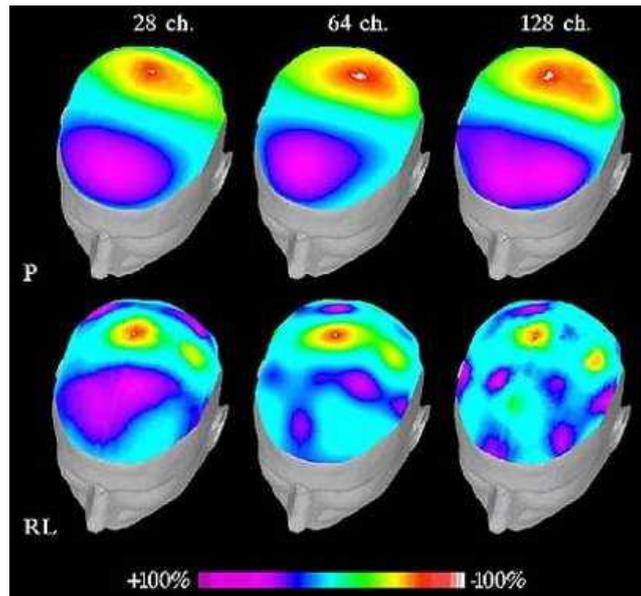


Figure 30 : Cartographie de la distribution des potentiels évoqués obtenus avec la technique des enregistrements monopolaires (P) et des enregistrements obtenus avec la technique d'estimation du Laplacien de surface (RL) avec 28, 64 et 128 électrodes (de gauche à droite) (D'après Babiloni *et al.*, 2001). On constate qu'entre 64 et 128 électrodes les bénéfices du Laplacien de surface ne sont pas très différents.

### Inconvénients du laplacien

Le Laplacien est rapidement faible quand les générateurs sont loin de la surface : il est donc surtout sensible aux générateurs superficiels (une activité détectée en enregistrement monopolaire, mais qui n'apparaît plus du tout après calcul du laplacien, provient certainement d'un générateur profond).

Le Laplacien est peu sensible aux dipôles tangentiels. L'intensité du laplacien produit par un générateur tangentiel est environ la moitié de ce que donnerait le même générateur mais orienté radialement (Manahilov *et al.* 1992).

En somme, le Laplacien de surface est 1) une valeur absolue indépendante de toute référence ; (2) il permet de bien séparer les activités issues de régions différentes : la

définition spatiale est fortement améliorée ; Enfin on peut considérer (3) que la résolution temporelle de l'EEG est secondairement améliorée.

#### Estimation du laplacien

On mesure les différences de potentiels au niveau des électrodes d'enregistrement. Mais, on ne connaît pas la fonction Potentiel qu'il faut dériver deux fois pour obtenir le Laplacien. Deux méthodes ont été proposées. La première méthode, dite de « dérivation de source » (Hjorth 1975), vise à estimer les dérivées successives des potentiels pour estimer le Laplacien. La deuxième méthode estime dans un premier temps la fonction potentielle par interpolation dite « *spline* ». Une fois la fonction Potentiel estimée, elle est dérivée deux fois selon chaque direction du plan, ce qui permet alors d'estimer le Laplacien de surface (Perrin et al, 1987).

#### 4. PE étudiés

Les PE étudiés dans ce travail sont la Ne (dans les essais correct et erronés), signature électrophysiologique de la mise en jeu du contrôle de l'erreur réactif et le profil d'activation/inhibition témoin de la mise en jeu du contrôle de l'erreur proactif en ligne. En plus de ces PE on s'est intéressé à une onde particulière la N-40.

La N-40 est un potentiel évoqué phasique, de polarité négative et qui, après transformation laplacienne, culmine environ 40 ms avant le début de la bouffée EMG du muscle impliqué dans la production de la réponse (Vidal et al, 2003). Elle se développe en regard de l'électrode FCz, située en région centrale et antérieure. Cette onde a été mise en évidence dans les tâches de TR de choix. On pense que cette onde est un marqueur électrophysiologique de la sélection de la réponse (Vidal et al, 2011). En effet, 1) la N-40 se développe avant le début de la commande motrice comme cela a été montré grâce à la pente initiale du potentiel moteur (Tarkka et Hallett, 1991) et avant le profil activation/inhibition (au dessus des électrodes C3 et C4), 2) elle a une topographie fronto-central et semble bien être générée par les aires motrices du mur médian (medial wall) (Picard et Strick, 1996) dont la contribution à la sélection de la réponse est appuyée par la neuroimagerie métabolique chez l'humain (see Rushworth et al, 2004) et 3) elle est présente lorsqu'un choix doit être effectué entre deux réponses alternatives et absente quand aucun choix n'est requis (au cours d'une tâche de Go/no-Go) (Vidal et al, 2011). Par ailleurs, en comparant une tâche de TR de choix

bimanuelle et une tâche de TR simple, Carbonnell *et al.* (2004) ont montré que son amplitude était plus grande en cas de TR de choix. Récemment, on a mis en évidence un effet de congruence sur la pente de la N-40 (Carbonnell *et al.*, 2013). La pente de la N-40 est plus raide en condition incongruente qu'en condition congruente. Cette différence de pente peut s'expliquer par une différence dans l'exigence du choix à opérer en fonction de la nature de l'association stimulus-réponse. Cette N-40 sera donc utiliser pour étudier l'impact de la baisse de vigilance sur l'étape de sélection de la réponse.

# CONTRIBUTION EXPERIMENTALE

I.	Méthodologie commune aux trois expériences présentées .....	78
A.	Sujets et procédures .....	78
B.	Données comportementales et EMG .....	78
C.	Analyses de distribution .....	79
D.	Données EEG .....	80
II.	Expérience n°1 : Privation de sommeil .....	82
A.	Introduction .....	82
B.	Matériel et méthode .....	84
C.	Résultats.....	88
D.	Discussion.....	99
III.	Expérience n°2 : Baisse de l'activité histaminergique .....	104
A.	Introduction .....	104
B.	Matériel et méthode .....	106
C.	Résultats.....	110
D.	Discussion.....	121
IV.	Expérience n°3 : Déplétion de l'activité dopaminergique.....	126
A.	Introduction .....	126
B.	Matériel et méthode .....	129
C.	Résultats.....	134
D.	Discussion.....	143

# **I. Méthodologie commune aux trois expériences présentées**

## **A. Sujets et procédures**

Douze sujets volontaires ont participé à chacune des trois expériences, soit 36 sujets au total. Ils étaient tous droitiers, non fumeurs et avaient une vision normale ou normale après correction. Les expériences ont été menées à l'institut de Recherche Biomédicale des Armées, Antenne de Toulon-IMNSSA. Les sujets étaient des élèves infirmiers de l'École du Personnel Paramédical des Armées de Toulon. Ils ont tous signé un consentement écrit conforme à la déclaration d'Helsinki. Ces expérimentations ont été approuvées et validées par le comité d'éthique de Marseille.

Les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil dans une cage de Faraday, située dans une pièce insonorisée et climatisée. Ils étaient face à un écran vidéo faradisé sur lequel étaient présentés les stimuli. Il était demandé aux sujets de garder leur regard fixe sur un point de fixation situé au centre de l'écran. Les sujets devaient répondre à l'apparition d'un signal de réponse présenté à droite ou à gauche du point de fixation en fonction de la consigne propre à chaque expérience, en pressant le bouton droit ou le bouton gauche d'un dispositif de réponse, respectivement avec le pouce droit ou le pouce gauche. Quand le stimulus était présenté du même côté que la réponse correcte, l'association stimulus-réponse était congruente. Quand le stimulus était présenté du côté opposé à la réponse correcte, l'association stimulus-réponse était incongruente. La présentation pseudo-aléatoire des stimuli pour chaque session était programmée en tenant compte des probabilités d'occurrence de chaque stimulus afin que le sujet ne puisse pas prévoir le stimulus qui suivra le précédent. Le nombre de stimuli congruents était égal au nombre de stimuli incongruents.

## **B. Données comportementales et EMG**

Nous avons analysé la performance du sujet en mesurant les temps de réaction (TR en ms) et les taux d'erreur (en %).

L'EMG de surface était enregistré au niveau des muscles courts fléchisseurs des pouces (*flexor pollicis brevis*) de chaque main grâce à des électrodes collées sur la peau. Le

début de l'activité musculaire impliquée dans chaque essai était repéré et marqué manuellement. Les essais dans lesquels la détection de l'activité EMG était impossible, du fait d'une activité de fond tonique par exemple, étaient rejetés.

L'analyse de l'EMG a permis de distinguer trois catégories d'essais : les réponses correctes, les erreurs et les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur. Une erreur était définie par une activation EMG qui franchissait le seuil déclenchant de la réponse mécanique (l'appui) du côté non requis (incorrect) selon la consigne d'association stimulus-réponse. Une réponse correcte était définie par une activation EMG qui franchissait le seuil déclenchant la réponse mécanique (l'appui) du côté requis selon la consigne d'association stimulus-réponse. Quand une activité EMG du côté non-requis ne franchissait pas le seuil déclenchant l'appui et était suivi par une activité EMG du côté requis qui elle franchissait le seuil déclenchant l'appui, on qualifiait ces activités EMG « d'ébauche d'erreur ».

L'enregistrement de l'activité EMG permettait, par ailleurs, de décomposer le TR en deux intervalles : le temps pré-moteur (TPM) et le temps moteur (TM). Le TPM correspondait à l'intervalle de temps séparant le stimulus du début de l'activité EMG et le TM correspondait à l'intervalle de temps séparant le début de l'activité EMG de la réponse mécanique.

Cette décomposition du TR en TPM et TM a une signification fonctionnelle puisqu'il est possible de faire varier ces deux périodes de façons indépendantes : en fonction des facteurs expérimentaux, l'une de ces variables peut être affectée sans que l'autre le soit, elles peuvent également varier en sens inverse l'une de l'autre. Il est généralement admis que le TPM reflète la durée des processus centraux alors que le TM reflète la durée de l'exécution motrice périphérique (Botwinick et Thompson, 1966 ; Hasbroucq *et al.*, 2002).

Concernant les essais corrects contenant une ébauche d'erreur, l'intervalle de temps séparant le stimulus du début de l'activité EMG de l'ébauche d'erreur était appelé latence de l'ébauche d'erreur et, l'intervalle de temps séparant le début de l'activité EMG de l'ébauche d'erreur de la réponse mécanique était appelé temps de correction.

### **C. Analyses de distribution**

En plus des analyses habituelles des valeurs moyennes de données chronométriques, nous avons effectué des analyses de distribution. Dans ce but, nous avons utilisé le "calcul de la moyenne de Vincent» ou la technique de «Vincentisation" (Ratcliff, 1979; Vincent, 1912). Pour réaliser ces analyses, la distribution des TR des réponses correctes a été découpée en 10

classes de taille égale (même nombre d'essais par classe) et nous avons calculé la moyenne des TR de chaque classe. A partir des distributions individuelles vincentisées, les «delta plots» ont été estimés (Ridderinkhof *et al.*, 2004b). Les delta-plots ont été obtenue en mesurant pour chaque classe, la taille de l'effet de congruence (incongruent moins congruent) en fonction du TR. Nous avons également étudié avec fonctions conditionnelles d'activation incorrecte (Conditional incorrect activations functions = CIAF). Pour déterminer le taux d'activation incorrecte pour chaque condition, La distribution des TPM des erreurs, des TPM des réponses correctes et des latences d'ébauches d'erreur ont été découpées en cinq classes de taille égale (même nombre d'essais). Les taux d'activations incorrectes (nombre d'activations incorrectes/nombres d'essais dans la classe) ont été calculés pour chaque classe. Nous avons ainsi obtenu le taux d'activation incorrecte en fonction de toute la distribution des TPM (TPM des réponses correctes, TPM des erreurs et latence des ébauches d'erreurs). Les CIAF ont été réalisées pour chaque condition.

## **D. Données EEG**

L'EEG était enregistré de façon continue au moyen d'électrodes de surface préamplifiées en Ag/AgCl disposées sur le cuir chevelu selon le système international 12/20 (Klem *et al.*, 1999) grâce au système d'acquisition BIOSEMI active-two electrode (Amsterdam, Pays-Bas).

L'électro-oculogramme (EOG) vertical était enregistré était obtenu entre deux électrodes situées au-dessus et au-dessous de l'œil droite. L'EOG horizontal était obtenu entre deux électrodes situées au niveau des canthus externes de l'œil droit et de l'œil gauche.

L'EEG était enregistré au moyen de 64 électrodes, puis une soixante-cinquième était placées sur la mastoïde droite afin de re-référencer l'EEG en différé à cette électrode qui devient l'électrode de référence des enregistrements monopolaires. Ces activités électrophysiologiques (EEG, EOG et EMG) étaient acquises (bande passante : 0 à 268 Hz, pente de coupure : 3 dB/octave) et numérisées en continu (Fréquence d'échantillonnage : 1024 Hz). Après l'échantillonnage, ces activités ont été filtrées numériquement (EEG et EOG : passe-haut : 0,02 Hz, EMG : passe haut : 10 Hz).

Les activités étaient ensuite visualisées par l'intermédiaire du programme Brain Vision Analyser<sup>®</sup>.

Les acquisitions étaient synchronisées et moyennées sur le début de l'activité EMG, dont la détection se faisait par inspection visuelle de chaque essai (Van Boxtel *et al.*, 1993 ; Hasbroucq *et al.*, 1999).

Sur la base des moyennages monopolaires, le Laplacien de surface était estimé après interpolation spline, avec un degré de spline égal à 3 et un maximum de 15 degrés pour le polynôme de Legendre (Perrin *et al.*, 1987), paramètre d'approximation Lambda: 1.0e-005.

Pour les activités qui précèdent le début de l'activité EMG (N-40 en particulier) conduisant à l'appui, nous avons procédé à une mesure de pentes des droites de régression passant au plus près des points des tracés EEG, dans une fenêtre de temps donnée (Tandonnet *et al.*, 2006 ; Vidal *et al.*, 2003 ; Carbonnell *et al.*, 2004).

Nous avons pu observer la fiabilité de ces activités observées sur les tracés, en comparant chacune de ces pentes à une valeur théorique égale à zéro : une pente statistiquement différente de zéro confirmait l'existence d'une activité électrique fiable. Nous avons procédé de la sorte pour les activités en FCz (N-40). Nous avons ainsi pu analyser spécifiquement l'effet d'une condition sur une activité observée par la comparaison des pentes entre elles.

Les activités qui se développaient après le début de l'EMG (Ne en particulier) étaient elles beaucoup plus phasiques. Ainsi, quand l'activité se présentait sous la forme d'une onde avec deux pics identifiables, nous avons procédé à une mesure de pic à pic. Sur la base des grands moyennages, nous avons déterminé la latence du pic négatif et celui du pic positif précédent (début de la Ne). Nous avons déterminé deux fenêtres temporelles de 40 ms centrées sur la latence moyenne de chaque pic. Nous avons ensuite mesuré pour chaque sujet dans chaque condition, la surface sous la courbe du Laplacien dans les deux fenêtres temporelles et calculé la différence entre ces deux mesures (Allain *et al.*, 2004). Pour les expériences 2 et 3, nous avons déterminé les fenêtres temporelles, sujet par sujet dans chaque condition. Quand il n'a pas été possible de déterminer les fenêtres, nous avons utilisés les fenêtres déterminées sur les grands moyennages.

## II. Expérience n°1 : Privation de sommeil

### A. Introduction

Afin de savoir si les systèmes de l'éveil ont des effets redondants ou, au contraire, spécifiques sur le contrôle de l'erreur, il est nécessaire de connaître l'impact d'un éveil prolongé sur ce contrôle de l'erreur. En effet, on attend qu'un éveil prolongé, obtenu par une nuit de privation de sommeil, entraîne une baisse globale de la vigilance en altérant de façon globale l'activité des différents systèmes de l'éveil. Cette étude devait dresser un état des lieux concernant l'impact de la baisse de vigilance sur les contrôles proactif et réactif de l'erreur.

Différents groupes de chercheurs ont étudié l'effet de la baisse de vigilance causée par une privation de sommeil sur l'amplitude de la Ne (Sheffers *et al.* 1999, Hsieh *et al.*, 2007; Murphy *et al.*, 2006; Tsai *et al.*, 2005). Sheffers *et al.* (1999) ont montré que l'augmentation du taux d'erreurs après une nuit de privation de sommeil s'accompagne d'une diminution de l'amplitude de la Ne. Comme l'ont relevé Tsai *et al.* (2005), la diminution de l'amplitude de la Ne pourrait être secondaire à l'augmentation du taux d'erreurs. Si tel est le cas, l'effet de la privation de sommeil sur l'amplitude de la Ne rapporté par Sheffers *et al.* (1999) pourrait relever de l'augmentation du taux d'erreurs plutôt que d'un défaut du contrôle de l'erreur. C'est pourquoi, Tsai *et al.* (2005), ont étudié, à leur tour, les effets d'une privation de sommeil sur le traitement de l'information sensori-motrice et sur le contrôle de l'erreur. A cette fin, ils ont utilisé une tâche de TR de choix (Kopp *et al.*, 1996) à deux éventualités: le sujet devait répondre sur un clavier d'ordinateur (une réponse à droite ou une réponse à gauche) du côté où pointait une flèche horizontale située au centre de l'écran. Cette flèche était entourée de distracteurs (deux flèches à droite et deux flèches à gauche). Quand les cinq flèches pointaient dans la même direction l'essai était dit « congruent », quand la flèche du centre pointait dans la direction opposée à celles des distracteurs, l'essai était dit « incongruent ». L'EEG était enregistré. Les résultats montrent un allongement des TR, une augmentation du taux d'erreurs et une diminution significative de l'amplitude de la Ne des erreurs après un éveil moyen de 25 heures et 30 minutes. Ces auteurs ont conclu à une altération de la performance et du contrôle de l'erreur après une nuit de privation de sommeil. Cependant, si l'allongement du TR peut

être expliqué par un allongement du temps mis pour réaliser les opérations du traitement de l'information, une explication alternative mettant en jeu un défaut du contrôle de l'erreur proactif en ligne est possible. En effet, ce défaut de contrôle proactif se manifesterait par une augmentation du nombre d'activations incorrectes et en particulier du nombre d'ébauches d'erreurs. Or, le TR des réponses correctes précédées d'une ébauche d'erreur est plus long que celui des TR des réponses correctes pures (Smid *et al.*, 1990). Si on ne distingue pas les réponses correctes des réponses correctes contenant une ébauche d'erreur, en augmentant la proportion de correctes contenant une ébauche d'erreur dans le calcul du TR moyen des essais corrects, on augmente « mécaniquement » le TR moyen des correctes. Si on imagine que le taux d'ébauches d'erreur est susceptible d'augmenter en condition de privation de sommeil, alors cet effet à lui seul pourrait rendre compte de l'augmentation du TR rapporté en condition de privation de sommeil (par rapport au TR rapporté en condition témoin) et pourrait ainsi être imputé à un défaut du contrôle de l'erreur proactif en ligne. Concernant la diminution significative de l'amplitude de la Ne des erreurs après une nuit de privation de sommeil, les auteurs estiment avoir mis en œuvre une procédure qui les met à l'abri des critiques adressées aux interprétations de Sheffers *et al.* (1999). Murphy *et al.* (2006), ont utilisé une variante de la tâche utilisée par Tsai *et al.* (2005) (à la place des flèches, ils ont utilisé des lettres, Eriksen et Eriksen., 1974) mais avec une durée d'éveil plus courte (20 heures environ). La lettre cible était celle située au milieu de 5 lettres. Chaque côté de réponse était associé à 2 lettres cibles. Un essai « stimulus congruent » était défini par 5 lettres identiques, un essai « stimulus incongruent » était défini par une lettre cible différente des 4 autres mais toutes appelaient le même côté de réponse. Un essai « réponse incongruent » était défini une lettre cible qui appelait un côté de réponse différent de celui des 4 autres lettres. Les auteurs n'observent pas de variation du taux d'erreurs en fonction de l'état de vigilance ni d'effet de la privation de sommeil sur l'amplitude de la Ne des erreurs. Devant ces résultats contradictoires, le groupe de Tsai (Hsieh *et al.* 2007), a repris la même tâche que Murphy *et al.* (2006) mais en précisant aux sujets de corriger leurs erreurs s'il le pouvait et a étudié les effets d'une durée de privation de sommeil de 25 heures et 30 minutes. Les résultats sont encore différents : contrairement à Tsai *et al.* (2005) la privation de sommeil n'augmente ni le taux d'erreurs ni le TR. Hsieh *et al.* (2007) obtiennent une diminution de l'amplitude de la Ne des erreurs. Cependant, comme la Ne des réponses correctes, la Ne des erreurs non corrigées n'était pas visible, aussi ce sont-ils intéressés plus particulièrement à l'amplitude de la Ne des erreurs corrigées en fonction de la nature du stimulus: en fait, l'effet de la privation de sommeil sur l'amplitude de la Ne est observé seulement pour les stimuli incongruents. Les auteurs concluent à une altération du

contrôle de l'erreur après privation de sommeil alors que cette altération ne semble en fait concerner que les essais où le stimulus est incongruent.

En somme, les études décrites ont exploré essentiellement les effets de la privation de sommeil sur le contrôle réactif de l'erreur et les résultats ne sont pas homogènes. C'est pourquoi, le premier objectif de cette expérimentation est d'étudier l'effet de la privation de sommeil sur la Ne au cours d'une tâche de Simon et ainsi d'étudier l'effet de la privation de sommeil sur le contrôle réactif. La tâche de Simon est bien modélisée (Kornblum *et al.*, 1990; Ridderinkhof *et al.*, 2004b) ce qui permet d'utiliser des analyses comportementales fines (analyses de distributions, courbes delta et CIAF) utiles pour l'étude du contrôle proactif, deuxième objectif de cette étude. Ainsi, on pourra étudier les effets d'une baisse de vigilance induite par une privation de sommeil sur le contrôle réactif et proactif. On a choisi une durée de 26 heures de privation de sommeil car cela a permis d'effectuer les enregistrements à heure fixe (avec ou sans privation de sommeil) et ainsi de s'affranchir des effets liés aux variations du rythme circadien.

## **B. Matériel et méthode**

### **1. Sujets**

Six hommes et six femmes (âge moyen : 26 ans ; de 21 à 37 ans) étaient volontaires pour cette expérimentation. Ils ont été payés 200 € pour leur participation. Ils ont tous signé un consentement écrit conforme à la déclaration d'Helsinki.

Les participants ont bénéficié d'un examen médical détaillé après avoir rempli un questionnaire médical portant sur leurs antécédents médicaux et leur mode de vie (plus particulièrement les habitudes de sommeil).

### **2. Tâche**

Les stimuli étaient des chiffres : 1, 2, 3, 4, 5, et 6 (2 cm de haut, 0.63° verticalement) présentés soit à droite soit à gauche d'un point de fixation central (une croix centrale de 0,4 cm de haut et de 0,4 cm de large); La distance entre le point de fixation et chaque chiffre réalisait par un angle visuel de 1,24°. La moitié des sujets répondaient avec le pouce droit sur le bouton droit d'un pad (Neuroscan®) quand les chiffres étaient pairs et avec le pouce gauche

sur le bouton gauche pour les chiffres impairs ; l'autre moitié des sujets réalisaient l'association inverse. Il leur était demandé de répondre aussi rapidement et aussi précisément que possible dès l'apparition du stimulus. Un bloc contenait 50% d'essais congruents et 50% d'essais incongruents. Un essai débutait par l'apparition du stimulus. Les réponses du sujet éteignaient le stimulus et le stimulus suivant apparaissait 500 ms plus tard. Si le sujet n'avait pas répondu dans un délai de 800 ms après l'apparition du stimulus, le stimulus s'éteignait et le stimulus suivant était présenté 500 ms plus tard.

### **3. Procédure**

Les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil dans une cage de Faraday insonorisée et climatisée. Ils étaient face à un écran sur lequel étaient présentés les stimuli. Il était demandé aux sujets de garder leur regard fixe sur le point de fixation. Au début d'une session expérimentale, les sujets ont réalisé un bloc d'entraînement de 145 essais pour atteindre un niveau stable de performance de TR. Puis, ils devaient réaliser 16 blocs de 145 essais chacun, soit 2320 essais par session expérimentale. Un bloc durait environ 2 min 30 s. Il y avait une pause d'une minute entre deux blocs et une pause de cinq minutes tous les quatre blocs. Si les sujets réalisaient plus de 10% d'erreurs au cours d'un bloc, il leur était demandé d'en commettre moins lors du bloc suivant. Le bloc d'entraînement n'a pas été pris en compte lors des analyses statistiques.

L'expérience comprenait deux sessions expérimentales différant par le niveau de vigilance (état a priori) du sujet : 1) la «condition contrôle»: le sujet réalisait la tâche après une nuit normale de sommeil et 2) la «condition Privation de sommeil": le sujet réalisait la tâche après 26 heures d'éveil (le jour et la nuit précédents le test). Chaque sujet réalisait les deux sessions. L'ordre de passage des conditions expérimentales a été équilibré entre les sujets. Les sujets ne devaient pas prendre de substances stimulantes (caféine...) ou d'alcool le jour et la nuit précédant la condition privation de sommeil et le jour et la nuit précédant la condition contrôle. Pour la nuit de la condition privation de sommeil, les sujets devaient se présenter au laboratoire vers 21h30 et étaient tenus éveillés toute la nuit, surveillé par un membre du laboratoire. Des loisirs et des activités non fatigantes leurs étaient proposées (DVD, jeux, livres, etc.). Les sujets ont été filmés toute la nuit. La nuit précédant la condition contrôle les sujets dormaient à leur domicile. Nous leur avons donné un agenda de sommeil pour évaluer la qualité et la quantité de leur sommeil. La tâche a commencé à 9h00 pour les deux conditions afin d'éviter les biais liés aux modifications du rythme circadien. Les deux

conditions de vigilance ont été séparées de 2 à 4 semaines et chaque sujet a exécuté ces deux conditions, le même jour de la semaine. Le lundi a été éliminé pour éviter l'effet « week-end ».

#### **4. Enregistrements électrophysiologiques**

L'EEG, l'EMG et l'EOG ont été enregistrés.

Pour l'EEG, 64 électrodes ont été disposées selon le montage 10/20 avec CMS-DRL comme référence et terre.

Les électrodes pour l'EOG vertical et horizontal étaient respectivement en Fp1 et sous l'oeil gauche et sur les canthus externes des yeux droit et gauche.

Pour l'EMG, deux électrodes étaient collées à deux centimètres l'une de l'autre environ, sur la peau de l'éminence thénar de chaque pouce en regard du *flexor pollicis brevis* (muscle impliqué dans la réponse).

#### **5. Traitement des données**

Les essais étaient classés en trois catégories : les réponses correctes, les erreurs et les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur.

##### ***a. Données chronométriques et comportementales***

Les TR de moins de 100 ms ont été rejetés. Le TR a été décomposé en TPM (intervalle de temps qui sépare la présentation du stimulus du début de la bouffé EMG) et en TM (intervalle de temps qui sépare le début de l'activité EMG de la réponse mécanique) (Botwinick *et al.*, 1966).

Le taux d'erreur a été calculé en divisant le nombre d'erreurs (une erreur était définie comme une réponse mécanique c'est à dire un appui sur le bouton du côté non requis) par le nombre de réponses effectives (correctes, ébauches d'erreur et erreurs). Les omissions n'ont pas été prises en compte dans ce calcul.

Les analyses de distribution et les CIAF ont été réalisées en condition contrôle congruente, contrôle incongruente, privation de sommeil congruente et privation de sommeil incongruente.

Les TPM et TM ont été soumis à des analyses de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur vigilance (contrôle/ privation de sommeil) comme variables intra-sujets.

Les TR ont été analysés par une analyse de variance appariée impliquant trois variables intra-sujet : le facteur congruence (congruent/incongruent), le facteur vigilance (contrôle/ privation de sommeil) et le facteur « classe » (obtenues par vincentisation).

Les taux d'erreurs et les taux d'activations incorrectes ne suivant pas une loi normale (leur moyenne et leur variance sont liées), ils ne peuvent pas être directement testés au moyen d'une analyse de variance. La transformation arcsinus de la racine carré des taux d'erreur et d'activations incorrectes est efficace pour stabiliser les variances (Winer, 1970). Les analyses effectuées sur ces transformations comportaient un facteur congruence et un facteur vigilance. Pour les taux d'activations incorrectes, l'analyse comprenait en plus un facteur « classe » (obtenues lors de la réalisation des CIAF).

Les delta-plots ont été soumis à une analyse de tendance pour étudier la forme des courbes.

### ***b. Données électrophysiologiques***

Après une session expérimentale, les données électrophysiologiques étaient filtrées numériquement (EEG : high-pass = 0.02 Hz, EMG : high-pass = 10 Hz).

Les activités reliées à la repose étaient moyennées après synchronisation sur le début de l'activité EMG. Le début de l'activité EMG a été détectée par inspection visuelle de chaque essai (Hasbroucq *et al.*, 1999). Les artéfacts oculaires ont été soustraits (Gratton *et al.*, 1983). Puis, les essais, où la soustraction n'était pas satisfaisante ou contenant d'autres artéfacts, ont été rejetés sur la base d'une inspection visuelle essai par essai des enregistrements monopolaires.

La transformation Laplacienne a été appliquée sur les enregistrements monopolaires après interpolation sphérique spline, avec un degré de spline égal à 3, un maximum de 15 degrés pour le polynôme de Legendre et une approximation du paramètre  $\lambda$  de 1.0e-005 (Perrin *et al.*, 1987).

Sur la base des grands moyennages après transformation Laplacienne obtenus en Cz, nous avons réalisé une mesure pic à pic de la Ne pour chaque participant, dans chaque condition (contrôle congruent, contrôle incongruent, privation de sommeil congruent et privation de sommeil incongruent).

Ces valeurs ont été soumises à une analyse de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur vigilance (contrôle/ privation de sommeil) comme variables intra-sujets.

## C. Résultats

### 1. Effets de la privation de sommeil

Contrôle	N1	N2	N3	Quantité de sommeil
1	0	0	0	0
2	120	150	0	270
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	150	0	0	150
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0

Privation de sommeil	N1	N2	N3	Quantité de sommeil
1	0	0	0	0
2	30	60	120	210
3	30	90	300	420
4	180	300	0	480
5	90	150	0	240
6	90	180	0	270
7	30	180	0	210
8	30	90	0	120
9	60	150	0	210
10	120	180	210	510
11	270	0	0	270
12	0	30	0	30

Tableau 1 : Durée (en s) des périodes S1, S2 et S3 et durée (en s) totale de sommeil obtenue pour chaque sujet à partir des enregistrements EEG après la fin de la session expérimentale

On rapporte dans le tableau 3 la durée de chaque période de sommeil pour chaque sujet. On peut voir qu'à l'exception d'un sujet qui ne présente pas de signe de sommeil lors des deux sessions (même si au cours de la session privation de sommeil il a présenté des périodes de sommeil mais qui n'ont pas excédées 20 secondes et donc ne sont pas rapportées dans le tableau 1 alors que lors de la session contrôle, il n'a jamais présenté de signe de sommeil), tous les sujets présentaient des signes de sommeil en condition privation de sommeil alors que seulement deux, présentaient des signes de sommeil de type S1 en

condition contrôle. Les résultats de durée de sommeil démontrent que les sujets étaient clairement plus somnolents en condition de privation de sommeil (durée moyenne de sommeil : 35 s) qu'en condition contrôle (durée moyenne de sommeil : 247,5 s,  $T(12) = 3,00$  ;  $p < 0,05$ <sup>12</sup>) sur la période des 10 minutes d'enregistrement EEG spontané.

## 2. Résultats comportementaux

### a. TR des réponses correctes

Les TR étaient plus longs en condition privation de sommeil (452 ms) qu'en condition contrôle (425 ms) ( $F(1, 11) = 5,96$ ,  $p < 0,05$ ). Les TR étaient plus longs lors des associations stimulus-réponse incongruentes (443 ms) que lors des associations congruentes (433 ms) ( $F(1, 11) = 17,38$ ,  $p < 0,01$ ). L'analyse de variance révélait une interaction entre ces deux effets ( $F(1, 11) = 5,89$ ,  $p < 0,05$ ). L'effet de congruence était significatif en condition contrôle (incongruent moins congruent = 8 ms;  $F(1, 11) = 11,40$ ,  $p < 0,01$ ) et en condition privation de sommeil (incongruent moins congruent = 12 ms;  $F(1, 11) = 19,23$ ,  $p < 0,01$ ) mais cet effet était plus important après privation de sommeil.

#### Vincentisations et courbes delta

Les analyses de distributions montrent que dans la tâche de Simon, l'effet de congruence (ou effet Simon) diminue lorsque les TR augmentent et parfois même, cet effet Simon disparaît pour les TR les plus longs (De Jong *et al.*, 1994; Ridderinkhof, 2002). Dans cette étude, l'analyse de variance a permis de mettre en évidence une interaction de second ordre très proche de la significativité entre l'état de vigilance, la congruence et la classe ( $F(9, 99) = 1,93$ ,  $p = 0,056$ ). En condition contrôle, on a retrouvé une interaction entre la classe et l'effet de congruence ( $F(9, 99) = 9,92$ ,  $p < 0,001$ ). Cette interaction révélait que l'effet Simon diminuait et même disparaissait pour les TR les plus longs. En revanche, en condition privation de sommeil, on ne retrouvait pas cette interaction entre la classe et l'effet de congruence ( $F(9, 99) = 1,72$ ,  $p = 0,09$ ).

Concernant l'analyse des courbes delta en condition de privation de sommeil et en condition contrôle, l'analyse des tendances polynomiales montrait une interaction linéaire-linéaire ( $F(1, 11) = 4,62$ ,  $p < 0,05$ ). Ce que révélait cette interaction était que la forme des

---

<sup>12</sup> Test non-paramétrique de Wilcoxon

courbes delta variait en fonction du niveau de vigilance. Plus particulièrement, la forme de la fin de la courbe était différente : la tendance linéaire n'était significative qu'en condition contrôle ( $F(1, 11) = 5,16, p < 0,05$ ) et pas en condition de privation de sommeil ( $F < 1$ ).

Pour résumer, en condition contrôle, comme attendu, l'effet Simon diminuait et même disparaissait au fur et à mesure que les TR s'allongeaient. En condition de privation de sommeil, l'effet Simon diminuait moins et ne disparaissait pas. L'augmentation de la taille de l'effet Simon observée sur les TR moyens après une nuit de privation de sommeil n'était donc pas globale et ne s'expliquait que par la persistance de l'effet Simon pour les essais les plus longs en condition de privation de sommeil.

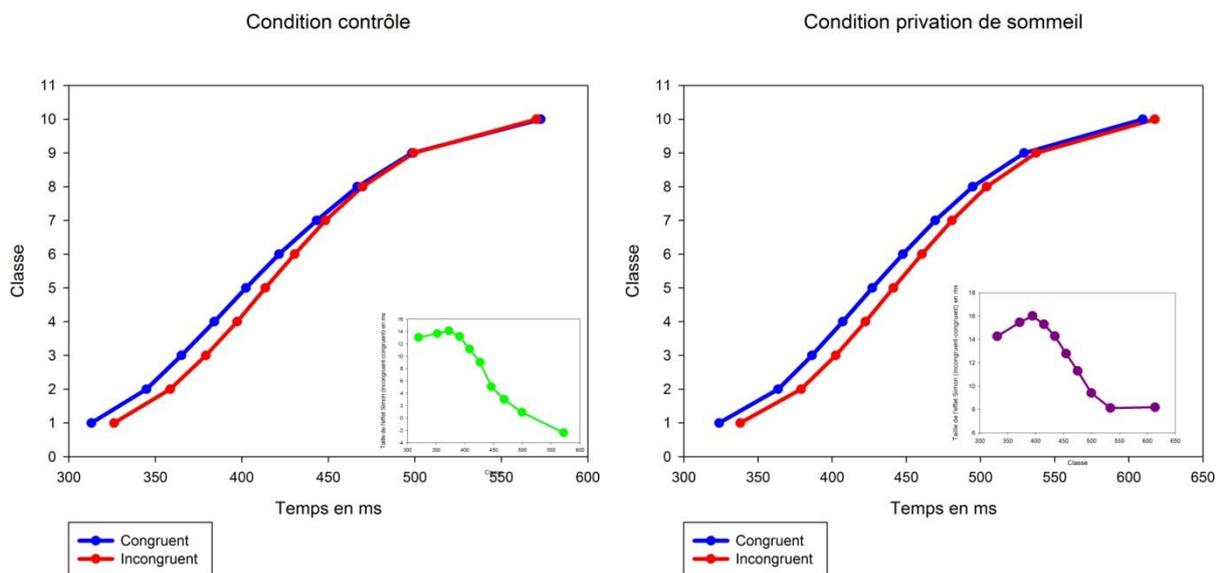


Figure 31 : Analyses de distribution, en bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en insert, les courbes delta ; A gauche, la condition contrôle ; A droite : la condition privation de sommeil

### ***b. Temps pré moteur (TPM) des réponses correctes***

Comme attendu, on a retrouvé un effet de congruence sur les TPM, lesquels reflètent essentiellement la durée des mécanismes centraux du traitement de l'information (342 ms en condition congruente et 354 ms en condition incongruente ( $F(1, 11) = 14,67, p < 0,01$ )). Alors qu'on ne retrouvait pas d'effet simple du niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 2,06, p = 0,18$ ), on observait une interaction entre l'effet de congruence et le niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 9,28, p < 0,05$ ). Cette interaction révélait que l'effet de congruence était plus important en condition privation de sommeil (incongruent moins congruent = 12 ms;  $F(1, 11) = 17,25, p$

< 0,01) que en condition contrôle (incongruent moins congruent = 8 ms;  $F(1, 11) = 9,18$ ,  $p < 0,05$ ).

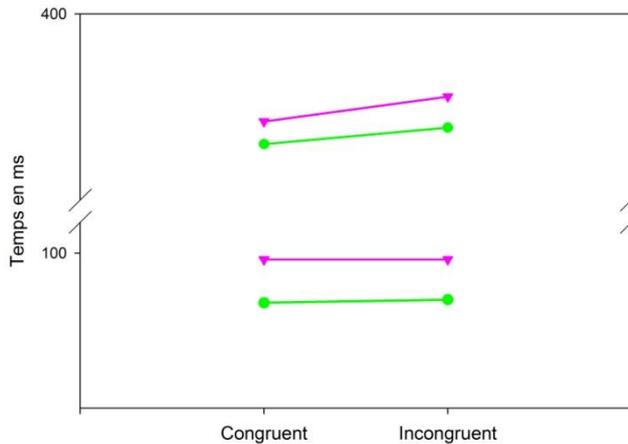


Figure 32 : en rose la condition privation de sommeil, en vert, la condition contrôle, en abscisse, congruent et incongruent, en ordonnée, le temps en ms En haut : TPM ; En bas : TM

### c. Temps moteur (TM) des réponses correctes

Conformément aux études antérieures, on n'a pas mis en évidence d'effet simple de la congruence (91 ms en condition congruente and 91,5 ms en condition incongruente ( $F(1, 11) = 2,21$ ,  $p = 0,16$ )). Par contre, on montrait un effet simple du niveau de vigilance sur le TM: le TM augmentait de 13,5 ms après privation de sommeil (98 ms) comparé à la condition contrôle (84,5 ms) ( $F(1, 11) = 12,69$ ,  $p < 0,01$ ) ce qui représentait en fait une augmentation de 16% du TM. On ne montrait pas d'interaction entre les effets congruence et niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 1,56$ ,  $p = 0,23$ ).

La part la plus importante de l'augmentation du R après privation de sommeil était en fait imputable à une augmentation du TM qui reflète la durée des mécanismes périphériques d'exécution de la réponse.

### d. Taux d'erreurs

L'analyse de variance ne montrait pas d'effet simple de congruence (congruent: 7,28%, incongruent: 8,63%,  $F(1, 11) = 2,93$ ,  $p = 0,11$ ) ni d'effet simple du niveau de vigilance (condition contrôle: 7,58%, condition privation de sommeil: 8,34%,  $F(1, 11) = 1,05$ ,  $p = 0,32$ ).

On montrait cependant une interaction entre les facteurs congruence et niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 23,66, p < 0,001$ ). L'analyse des contrastes révélait qu'il n'y avait en fait qu'un effet du niveau de vigilance en condition incongruente (condition contrôle: 7,60%; condition privation de sommeil: 9,67%,  $F(1, 11) = 8,88, p < 0,05$ ). En condition congruente, on ne retrouvait pas d'effet du niveau de vigilance ( $F < 1$ ).

En somme, le taux d'erreurs n'augmentait en condition de privation de sommeil que pour des associations stimulus réponse incongruentes et cette augmentation était conséquente puisqu'elle était de l'ordre de 27% d'erreurs en plus qu'en condition contrôle.

### ***e. Taux d'activations incorrectes (AI)***

Le taux d'activations incorrectes (AI) était défini par la somme des taux d'erreurs et d'ébauches d'erreurs.

Le taux d'AI moyen augmentait de 17,15 % en condition contrôle à 20,77 % en condition privation de sommeil ( $F(1, 11) = 6,42, p < 0,05$ ). Par contre, l'augmentation du taux d'AI en condition incongruente (17,38%) par rapport à la condition congruente (20,53%) n'était pas statistiquement significative ( $F(1, 11) = 4,31, p = 0,06$ ). On mettait en évidence une interaction entre ces deux facteurs ( $F(1, 11) = 20,25, p < 0,001$ ). L'analyse des contrastes révélait que le taux d'AI n'augmentait en condition de privation de sommeil que lorsque les associations stimulus réponses étaient incongruentes (Augmentation de 5,57%, soit 31,40% d'AI en plus en condition privation de sommeil par rapport à la condition contrôle;  $F(1, 11) = 11,80, p < 0,01$ ). En condition congruente, cette augmentation du taux d'AI n'était pas statistiquement significative (Augmentation de 1,67 % -soit 10%- de la condition contrôle vers la condition privation de sommeil;  $F(1, 11) = 1,78, p = 0,21$ ).

### **Fonctions conditionnelles d'activations incorrectes (conditional incorrect activation functions :CIAF)**

L'analyse de variance révélait un effet simple de la classe ( $F(4, 44) = 39,70, p < 0,001$ ), une tendance à l'effet simple du niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 4,34, p = 0,06$ ) mais pas d'effet de congruence ( $F(1, 11) = 1,87, p = 0,19$ ).

On trouvait une interaction entre la classe et l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 17,08, p < 0,001$ ): l'effet de congruence observé pour la première classe (TR les plus courts) diminuait et même disparaissait au fur et à mesure que les TR s'allongeaient.

	Incongruent- congruent	F (1, 11)	p
Classe 1	20,41%	26,24	< 0,001
Classe 2	3,46 %	3,06	0,11
Classe 3	-3,63%	2,2	0,16
Classe 4	-4,47%	11,03	< 0,01
Classe 5	-1,76%	< 1	

Tableau 4 : Différence entre les taux d'AI incongruentes et les taux d'AI congruentes, par classe

Comme pour les taux d'AI moyens, on montrait une interaction de premier ordre entre la congruence et le niveau de vigilance ( $F(1, 11) = 21,93, p < 0,001$ ). Cette interaction ne montrait un effet du niveau de vigilance qu'en condition incongruente ( $F(1, 11) = 12,69, p < 0,01$ ) et pas en condition congruente ( $F < 1$ ).

On ne mettait pas en évidence d'interaction de second ordre entre la classe, la congruence et le niveau de vigilance ( $F < 1$ ).

L'effet du niveau de vigilance sur les taux d'AI en condition incongruente existait en fait tout au long de la distribution des TR et ne concernait pas seulement une sous catégories d'essais. C'était en fait un effet global de la privation de sommeil sur les taux d'AI dans le cas des associations stimulus réponses incongruentes.

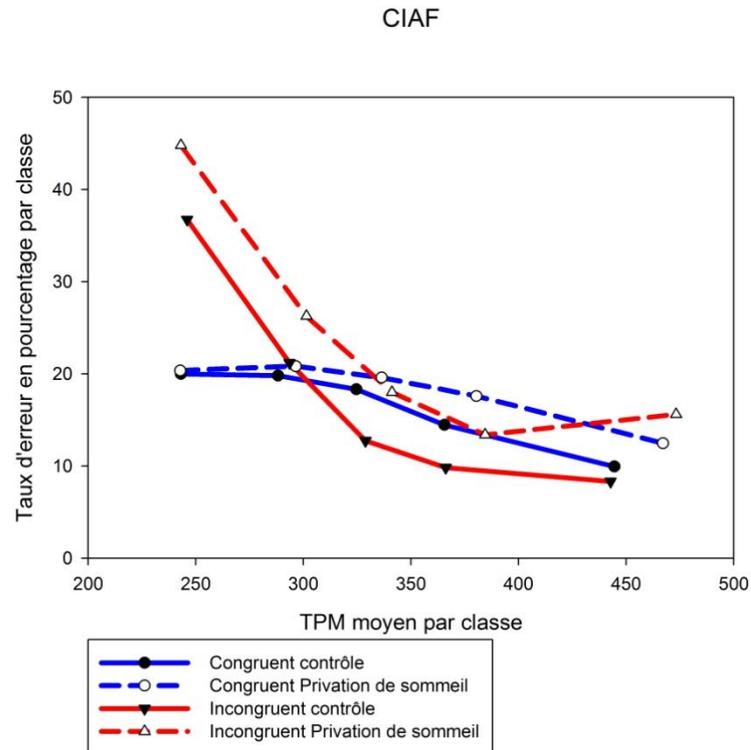


Figure 33 : *Conditional incorrect activation function*, représentation des taux d'AI en fonction des TPM. En abscisse, les TPM moyens par classe, en ordonnée, les taux d'AI par classe. L'augmentation des activations incorrectes se retrouve sur toute la distribution quel que soit le TPM en condition privation de sommeil, en incongruent (rouge hachuré)

### f. Ralentissement post-erreur

Les TR étaient plus longs au cours des essais corrects qui suivaient une erreur (471 ms) qu’au cours des essais qui suivaient une réponse correcte (436 ms) ( $F(1, 11) = 67,05, p < .001$ ). On retrouvait un effet simple de congruence (condition congruente : 447 ms, condition incongruente : 460 ms ;  $F(1, 11) = 19,66, p < .01$ ) et un effet simple de l’état de vigilance (condition contrôle : 441 ms, condition privation de sommeil : 466 ms ;  $F(1, 11) = 5,54, p < .05$ ). La nature de l’essai (post-erreur ou post-correct) et l’état de vigilance n’interagissaient pas ( $F < 1$ ). De même, on ne retrouvait pas d’interaction de second ordre entre la congruence, l’état de vigilance et la nature de l’essai ( $F(1, 11) = 2,15, p = 0,17$ ).

En somme, on retrouvait un ralentissement post-erreur en condition contrôle (TR essai post-erreur - TR essai post correct = 35 ms) et en condition de privation de sommeil (TR essai post-erreur - TR essai post correct = 33) ms. Le ralentissement post erreur persiste et n’est pas statistiquement diminué par la privation de sommeil (figure 34).

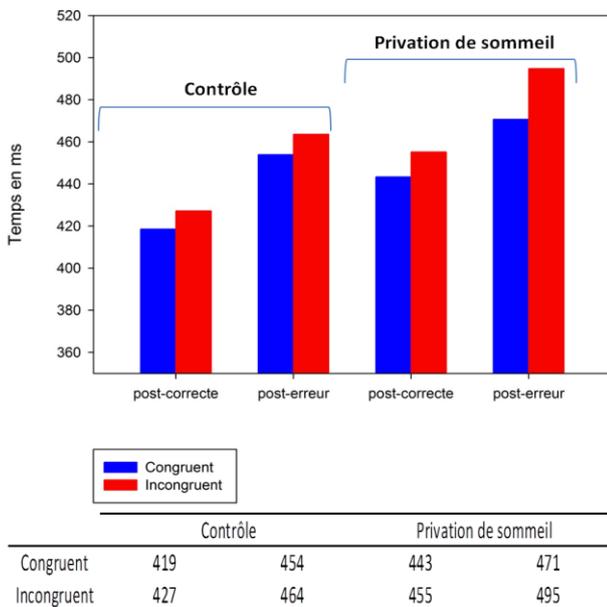


Figure 34 : Ralentissement post erreur : En bleu : les TR des essais congruent, en rouge : les TR des essais incongruents ; Figure de gauche : à gauche la condition contrôle, à droite, la condition privation de sommeil.

### g. Effet « Gratton »

L’étude de l’effet « Gratton » (figure 35) consiste à s’intéresser à la taille de l’effet Simon en fonction de la congruence de l’essai qui précède. cC = essai congruent qui suit un essai congruent ; cI = essai incongruent qui suit un essai congruent ; iC = essai congruent qui suit un essai incongruent ; iI = essai incongruent qui suit un essai incongruent. On mesure les

TR de cC, cI, iC et iI et on calcule (cI-cC = effet Simon après un essai congruent) et (iI-iC = effet Simon après un essai incongruent).

Comme attendu, on a retrouvé un effet simple de l'effet de congruence à l'essai n (essai en cours) et les TR étaient plus longs en condition incongruentes (441 ms) qu'en condition congruente (432 ms) ( $F(1, 11) = 15,85, p < 0,01$ ). L'effet simple de l'état de vigilance était également retrouvé avec un allongement des TR après la nuit de privation de sommeil (contrôle = 423 ms et privation de sommeil = 450 ms,  $F(1, 11) = 5,21, p < 0,05$ ). L'interaction de premier ordre entre l'effet de congruence à l'essai n et l'effet de congruence à l'essai n-1 était la seule interaction statistiquement significative ( $F(1, 11) = 114,198, p < 0,001$ ). Cette interaction révélait qu'après un essai congruent l'effet de congruence persistait : le TR des cC était plus court (422 ms) que le TR des cI (450ms). La taille de cet effet de congruence était plus grande que l'effet de congruence global (cI-cC = 28 ms contre 9 ms de façon globale,  $F(1, 11) = 100,41, p < 0,001$ ). Après un essai incongruent on retrouvait un effet de congruence mais cette fois inversé, c'est-à-dire que le TR des iC (441 ms) était plus long que le TR des iI (432 ms). L'effet de congruence était inversé dans les essais qui suivaient un essai incongruent (iI-iC = -9 ms,  $F(1, 11) = 10,86, p < 0,01$ ).

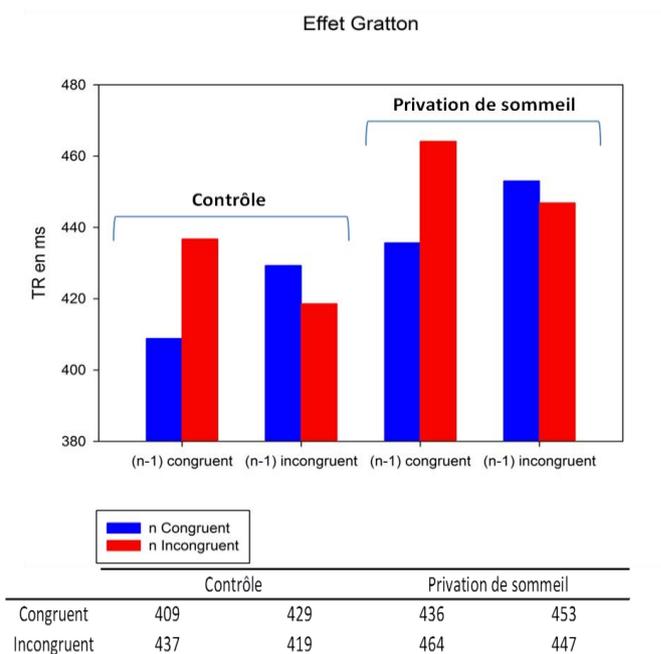


Figure 35 : effet Gratton : Les TR des essais n sont représentés en fonction de la nature congruente ou incongruente de l'essai qui précède (n-1). En bleu : les TR des essais congruents, en rouge : les TR des essais incongruents

### 3. Electrophysiologie

#### a. Amplitude de la Ne (Cz)

Dans le cas des réponses correctes, l'amplitude de la Ne était plus petite en condition congruente qu'en condition incongruente ( $F(1, 11) = 14,42, p < 0,01$ ). Par contre, l'amplitude de la Ne n'était pas affectée par la privation de sommeil ( $F(1, 11) = 1,83, p = 0,20$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre les facteurs congruence et état de vigilance ( $F(1, 11) = 1,74, p = 0,21$ ).

Dans le cas des erreurs, l'amplitude de la Ne était plus petite en condition de privation de sommeil qu'en condition témoin ( $F(1, 11) = 14,36, p < 0,01$ ). L'analyse de variance montrait un effet marginal de la congruence sur l'amplitude de la Ne ( $F(1, 11) = 3,90, p = 0,07$ ). L'interaction entre les facteurs congruence et état de vigilance n'atteignait pas le seuil de significativité ( $F(1, 11) = 3,04, p = 0,10$ ).

Pour étudier la sensibilité du système superviseur en fonction du niveau de vigilance, on a introduit le facteur « nature de la réponse » (correcte ou erronée) dans l'analyse de variance. Dans ce cas, on montrait un effet simple de la nature de la réponse sur l'amplitude de la Ne avec une Ne plus grande dans le cas des erreurs ( $F(1,11) = 27,64 ; p < 0,001$ ) et un effet simple du niveau de vigilance avec des Ne plus petite après privation de sommeil qu'en condition témoin ( $F(1,11) = 12,07 ; p < 0,01$ ). L'analyse montrait surtout une interaction de premier ordre entre la nature de l'essai et le niveau de vigilance ( $F(1,11) = 12,02 ; p < 0,01$ ). Cette interaction montre que la sensibilité du système superviseur est affectée par la privation de sommeil puisqu'on montre ainsi que la différence d'amplitude observée entre la Ne des erreurs et la Ne des réponses correctes est statistiquement différente entre la condition témoin et la condition privation de sommeil.

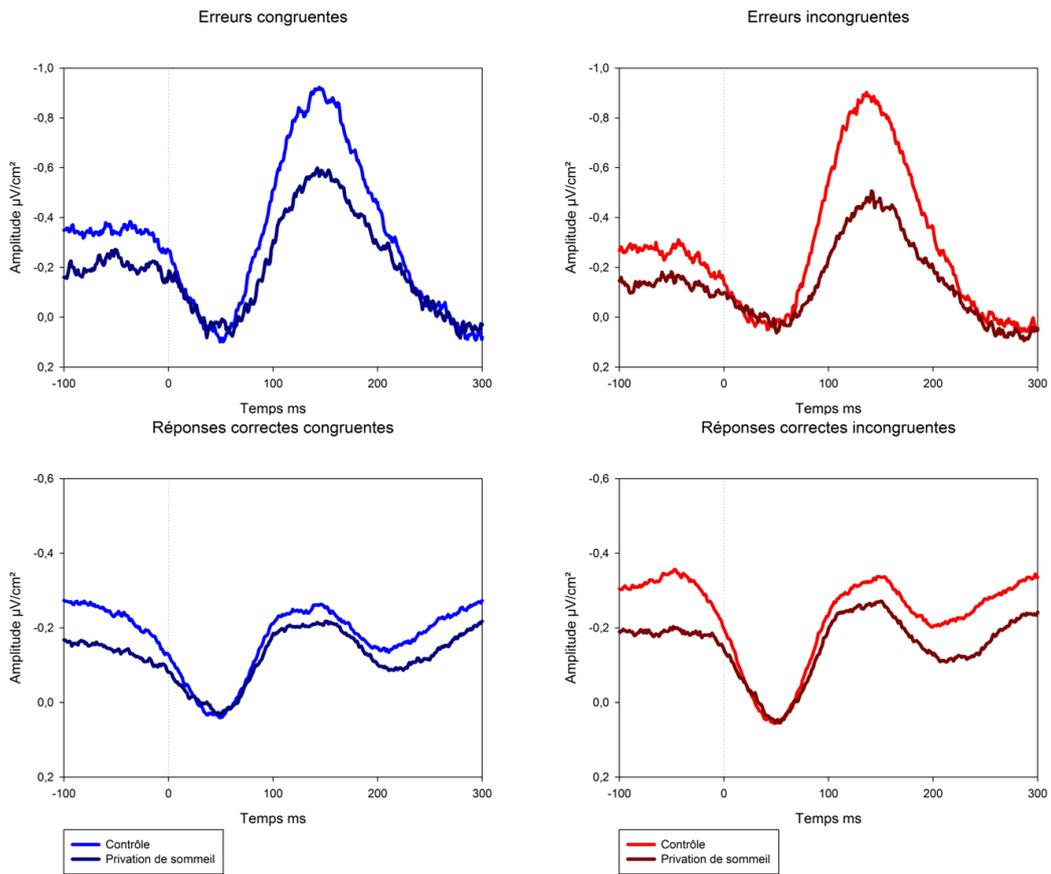


Figure 36 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la bouffée EMG (zéro du temps, en abscisse : le temps en ms) au dessus de Cz : Ne des erreurs en haut et Ne des correctes en bas. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition privation de sommeil

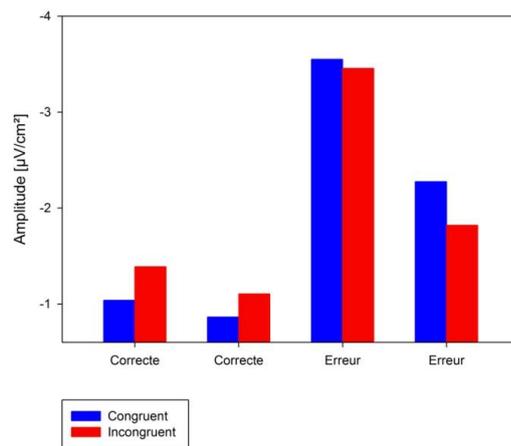


Figure 37 : Représentation des amplitudes des Ne, En bleu : condition congruente, en rouge : condition incongruente ; à gauche, l'amplitude de la Ne des réponses correctes, à droite, l'amplitude de la Ne des erreurs.

### **b. Pente de la N-40 (FCz) ; fenêtre [-100ms ; -35 ms]**

On retrouvait un effet simple de la congruence (figure 38), avec une pente plus raide en condition incongruente qu'en condition congruente ( $F(1, 11) = 9,56, p < 0,05$ ). Par contre, on ne mettait pas en évidence de différences statistiquement significative entre les pentes en condition témoin et en condition de privation de sommeil ( $F(1, 11) = 1,22, p = 0,29$ ). Les facteurs congruence et état de vigilance n'interagissaient pas ( $F(1, 11) = 2,95, p = 0,11$ ).

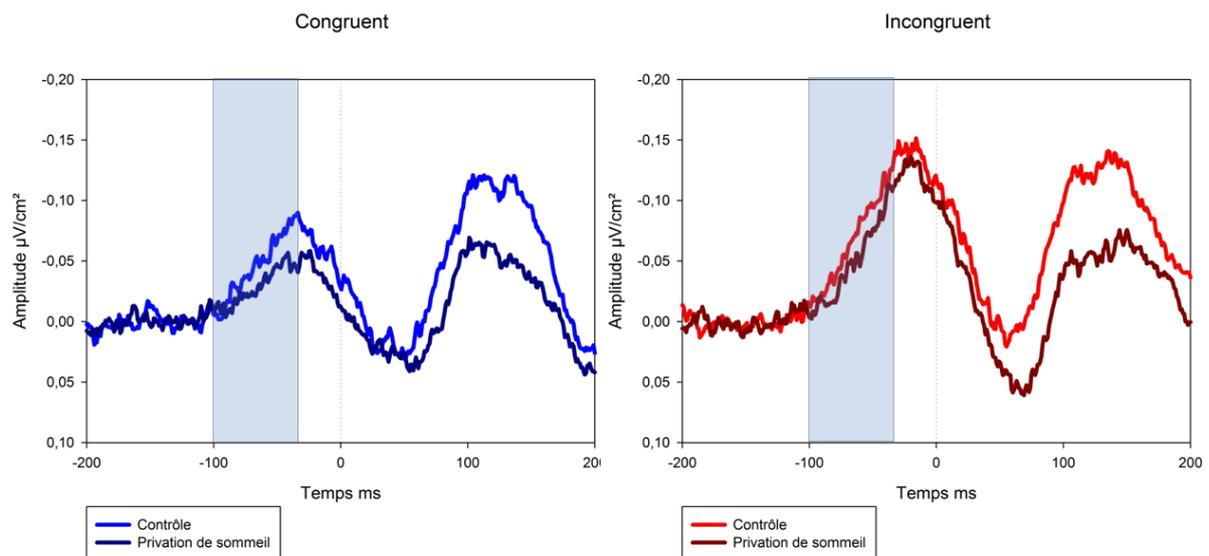


Figure 38 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la bouffée EMG (zéro du temps) au dessus de FCz : N-40, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition privation de sommeil. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

### **c. Pentas d'« activation/inhibition » ; (C3, C4) fenêtre [-30ms ; +10 ms]**

En regard de C3, la pente de l'activation, n'était affectée ni par l'état de vigilance ( $F(1, 11) = 1,96, p = 0,18$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 3,86, p = 0,08$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ) (figure 39).

En regard de C4, la pente de l'inhibition, n'était affectée ni par l'état de vigilance ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F < 1$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

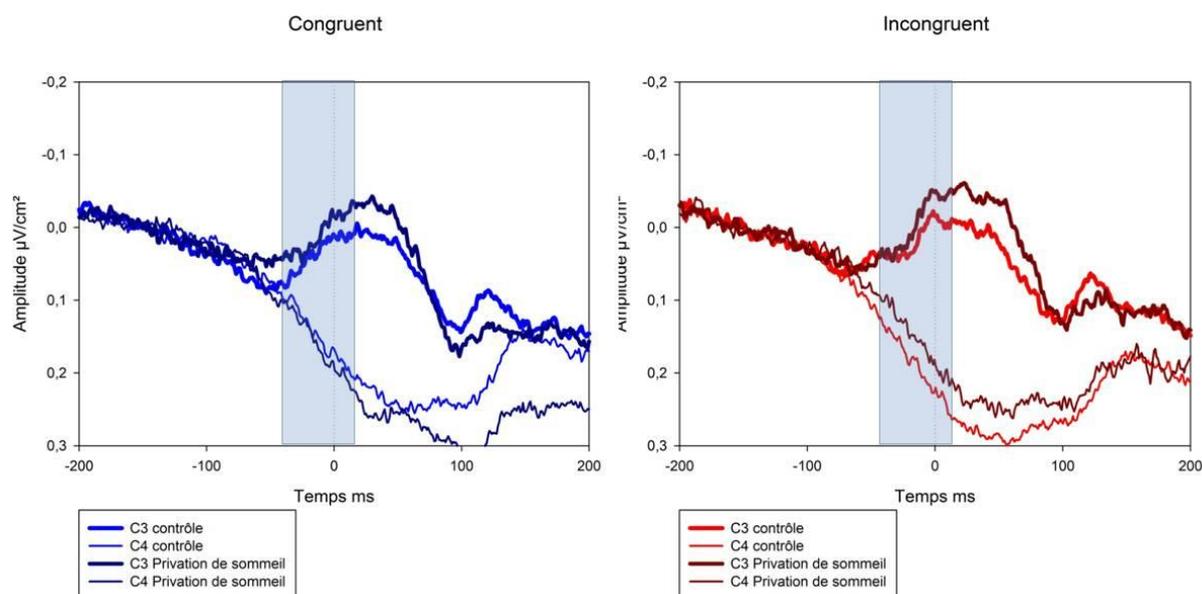


Figure 39 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la bouffée EMG (zéro du temps) au dessus de du cortex moteur controlatéral à la réponse : traits épais ; au dessus de du cortex moteur ipsilatéral à la réponse : traits fins, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition privation de sommeil. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

## D. Discussion

Le but de cette étude était d'étudier l'impact d'une privation de sommeil sur le contrôle de l'erreur et plus particulièrement sur le contrôle de l'erreur proactif et réactif.

### *Contrôle réactif et Ne*

Quelques groupes de chercheurs se sont intéressés aux effets de la privation de sommeil sur le contrôle de l'erreur (Scheffers *et al.*, 1999 ; Tsai *et al.*, 2005 ; Murphy *et al.*, 2006 ; Hsieh *et al.*, 2007, 2010). A cette fin, ils ont utilisé la Ne des erreurs comme témoin de la « détection de l'erreur ». Certains (Scheffers *et al.*, 1999 ; Tsai *et al.*, 2005 ; Hsieh *et al.*, 2007) ont montré une diminution de l'amplitude de la Ne des erreurs après une privation de sommeil alors que d'autres n'ont pas mis en évidence de différence d'amplitude de la Ne (Murphy *et al.*, 2006). Pour cette dernière équipe, la privation de sommeil était plus courte (20 heures contre au moins 24 heures pour les autres équipes).

Gehring *et al.* (1993) ont montré que l'amplitude de la Ne variait en fonction du taux d'erreurs : La Ne était plus petite quand les sujets commettaient plus d'erreurs et au contraire plus ample quand les sujets étaient plus précis. Or, Scheffers *et al.* (1999) ont rapporté une diminution de l'amplitude de la Ne associée à une augmentation du taux d'erreurs après privation de sommeil. Comme l'on relevé Tsai *et al.* (2005), la diminution d'amplitude de la Ne observée par Scheffers *et al.* (1999) pouvait s'expliquer par l'augmentation du taux d'erreurs autant que par l'éveil prolongé des sujets.

Pour s'affranchir de ce « biais », Tsai *et al.* (2005) ont analysé l'amplitude de la Ne chez 10 sujets (sur les 16 sujets enregistrés) pour lesquels les taux d'erreurs étaient stables après privation de sommeil. Chez ces sujets, l'amplitude de la Ne était diminuée, et cette diminution pouvait alors être directement imputée à la privation de sommeil. Dans la présente étude, le taux d'erreurs était augmenté après la privation de sommeil mais seulement en situation incongruente, il était stable en situation congruente ; L'amplitude de la Ne des erreurs était diminuée en situation incongruente et congruente. Ce résultat permet de conclure dans le sens de Tsai *et al.* (2005) sur la causalité de la privation de sommeil sur la diminution d'amplitude de la Ne mais cette fois sans prendre en compte un sous-échantillon de sujets mais l'échantillon complet (tous les sujets enregistrés). Il faut noter qu'en situation incongruente la diminution d'amplitude de la Ne des erreurs était plus grande qu'en condition congruente. En effet, après privation de sommeil, il apparaissait un effet de congruence sur l'amplitude de la Ne des erreurs : elle était plus petite en situation incongruente qu'en situation congruente; On peut supposer que la diminution observée en situation incongruente s'expliquait à la fois par la privation de sommeil et par une augmentation du taux d'erreurs.

Grâce à la transformation laplacienne on a pu étudier l'amplitude de la Ne dans les essais corrects (Vidal *et al.* 2000). L'amplitude de la Ne des essais corrects était plus ample en situation incongruente qu'en situation congruente, mais elle n'était pas diminuée après la privation de sommeil. Puisque la privation de sommeil ne diminuait l'amplitude de la Ne que dans le cas des erreurs, on a suggéré que la sensibilité (qui se manifeste par la différence d'amplitude Ne erreur - Ne correcte) était affectée après privation de sommeil. Si on considère la Ne comme le témoin central du contrôle de l'erreur réactif, on pouvait conclure que ce contrôle réactif de l'erreur était affecté par la privation de sommeil essentiellement quand le système était pris en défaut, c'est-à-dire quand une erreur est en train d'être produite.

La diminution de l'amplitude de la Ne observée pour les erreurs ne pouvait pas être imputée à une diminution globale de l'activité cérébrale puisque l'amplitude de la Ne des correctes n'était pas diminuée. De plus, d'autres potentiels évoqués (PE) étudiés après

privation de sommeil, n'ont pas vu, non plus, leur amplitude affectée par la baisse de vigilance. C'est le cas de la N-40, signature électrophysiologique du processus décisionnel, et du profil d'activation/inhibition (PE enregistrés au-dessus des cortex moteur primaires ipsi- et controlatéraux à la réponse produite).

### *Contrôle proactif*

Du point de vue comportemental, comme dans les autres études précédentes (Murphy *et al.*, 2006; Tsai *et al.*, 2005; Hsieh *et al.*, 2010; Scheffers *et al.*, 1999) la privation de sommeil a dégradé la performance des sujets : les TR étaient allongés après la privation de sommeil et les taux d'erreurs étaient augmentés. Concernant l'allongement des TR, il ne pouvait pas être imputé à un simple échange vitesse précision : en effet, en situation congruente les TR étaient allongés et le taux d'erreurs était stable et en situation incongruente, les TR étaient allongés et les taux d'erreurs augmentaient.

Comme attendu dans le cas d'une tâche de Simon, les TR étaient plus longs en situation incongruente qu'en situation congruente. On retrouvait aussi les effets séquentiels classiques tel que le ralentissement post-erreur et l'effet Gratton (l'effet Simon était même inversé dans les essais qui suivaient un essai incongruent : le TR des essais congruents étaient plus long que le TR des essais incongruents). Après privation de sommeil, on retrouvait cet effet global de congruence. Ni le ralentissement post erreur ni l'effet Gratton n'étaient sensibles à la privation de sommeil. Concernant les TR moyens, l'analyse statistique montrait une interaction entre l'effet de congruence et le niveau de vigilance. Selon la logique de la méthode des facteurs additifs (Sternberg 1969), si deux facteurs affectent deux processus différents, ils le font de manière indépendante et leurs effets sur le TR doivent être additifs. En renversant cette logique, on peut conclure que si deux facteurs produisent des effets sur-additifs (ou sous-additifs), ce qui se manifeste statistiquement par une interaction, alors ils affectent au moins un processus en commun. Or, il est communément admis que l'effet de congruence affecte les processus décisionnels. Cela amènerait, dans notre étude, à conclure que, comme la congruence affecte les processus décisionnels et que ce facteur interagissait avec l'état de vigilance, l'état de vigilance affectait aussi les processus décisionnels. Mais, l'amplitude de la N-40, marqueur central du processus décisionnel n'était pas affectée par la privation de sommeil. Ce paradoxe a pu s'expliquer grâce aux analyses de distributions. Comme attendu (Ridderinkhof *et al.*, 2004b; Burle *et al.*, 2002b, 2005), en condition contrôle, les analyses de distribution montraient que l'effet Simon diminuait quand les TR

s'allongeaient et même disparaissait pour les TR les plus longs. Par contre, après privation de sommeil, la taille de l'effet Simon diminuait moins quand les TR s'allongeaient et ne disparaissait pas. Selon l'hypothèse de suppression d'activation de la route directe de Ridderinkhof (2002, 2004), 2 explications pouvaient rendre compte de cet effet : 1) la privation de sommeil affectait la capacité à inhiber la route directe (ou automatique) et/ ou 2) la privation de sommeil augmentaient le « poids » (ou la force) relatif de la route directe (ou automatique) par rapport à la route indirecte (ou contrôlée).

Les CIAF permettaient d'étudier le poids de la route directe au cours des essais incongruents. En effet, dans ces essais, plus le poids de la route directe est élevé plus le risque d'activation incorrecte (c'est à dire la réponse activée par la route directe dans les essais incongruents) avant que l'inhibition de la route directe ait eu le temps de se mettre en place est élevé. Une augmentation du poids de la route directe se traduit donc au niveau des CIAF par un pattern d'activations incorrectes différent pour les TR les plus courts.

Comme attendu, en condition contrôle, les CIAF montraient un taux d'AI plus élevé en situation incongruente qu'en situation congruente pour les TR les plus courts. Une augmentation du poids de la route directe devrait se manifester en situation incongruente pour les TR les plus courts. Cependant, en condition privation de sommeil, on observait une augmentation globale du taux d'AI, quels que soient les TR. Cette augmentation ne concernait pas que les TR les plus courts. Cela montrait que l'augmentation du taux moyen d'AI observé en situation incongruente ne s'expliquait pas par une augmentation sélective des AI rapides mais par une augmentation des AI quel que soit les TR. L'augmentation du taux d'AI ne pouvait donc pas s'expliquer par un renforcement du poids de la route directe. En conclusion, l'augmentation de la taille de l'effet Simon observé pour les TR les plus longs sur les analyses de distribution pouvait s'expliquer par un défaut de mise en place de l'inhibition de la route directe.

Ainsi, l'interaction entre le niveau de vigilance et la congruence mise en évidence sur les TR moyens aurait pu conduire, à tort, à conclure à une défaillance du processus décisionnel sur la chaîne de traitement. En fait, l'augmentation de l'effet Simon moyen, après privation de sommeil, ne pouvait être imputée qu'aux essais les plus longs. Et cela s'expliquait probablement par un défaut de la mise en place de la suppression de la route directe, soit une défaillance du contrôle proactif en ligne, bien que cela n'apparaissait pas au niveau électrophysiologique puisque l'inhibition ipsilatérale n'était pas diminuée après une nuit de privation de sommeil.

## *Traitement de l'information*

Si un défaut de mise en place de l'inhibition de la route directe pouvait rendre compte de l'augmentation de l'effet Simon, il ne permettait pas, en revanche, d'expliquer l'allongement du TR à la fois dans les situations congruentes et incongruentes.

L'enregistrement de l'EMG a permis de fractionner le TR (Botwinick *et al.*, 1966) en temps prémoteur (TPM) et temps moteur (TM). Le TM reflète l'implémentation des processus moteurs périphériques alors que le TPM peut être considéré comme un indice de processus plus centraux. L'effet de congruence est retrouvé spécifiquement au niveau du TPM et après privation de sommeil, l'augmentation de l'effet de congruence est intégralement retrouvée au niveau du TPM. Alors que les TM n'étaient pas différents en situations congruente et incongruente, en condition contrôle et en condition de privation de sommeil, les TM étaient beaucoup plus longs en condition de privation de sommeil qu'en condition contrôle. Ainsi, l'augmentation du TR après privation de sommeil pouvait principalement s'expliquer par l'augmentation du TM. Cet effet sur le TM est dans la lignée des travaux de De Gennaro *et al.* (2007) qui ont montré grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), que l'excitabilité de la voie spino-corticale diminuait après privation de sommeil. De plus, l'enregistrement simultané de l'EEG et de la TMS permettait aux auteurs de considérer que l'effet « ...pouvait être principalement expliqué par la contribution de facteurs périphériques » (p 1284). De façon plus spécifique, on peut facilement imaginer que la somnolence diminue le tonus musculaire. En effet, le taux de décharge des neurones oxinergiques (qui stimulent à la fois l'activation corticale et le tonus musculaire) diminue largement au cours de l'éveil calme (Lee *et al.*, 2005).

Sachant que la tension préalable du muscle avant la production d'une réponse diminue le TM (Possamai *et al.*, 2002; Sanders, 1980), on a supposé que l'allongement du TM après privation de sommeil pouvait s'expliquer par une diminution du tonus musculaire lié à la privation de sommeil. On peut remarquer que de façon contre intuitive, concernant le traitement de l'information, les processus centraux semblent plus robustes à la privation de sommeil que les processus plus périphériques.

En somme, 1) le contrôle proactif en ligne (capacité à supprimer l'activation de la route directe) est affecté par la privation de sommeil bien que cela ne soit pas visible au niveau de l'EEG (inhibition du cortex ipsi-latéral), 2) le contrôle réactif (capacité à détecter les erreurs en particulier) est affecté par une nuit de privation de sommeil (diminution de la

sensibilité du système superviseur dont la Ne est le témoin) mais 3) le contrôle proactif hors-ligne lui n'est pas affecté par la privation de sommeil (persistance du ralentissement post-erreur et de l'effet Gratton).

### **III. Expérience n°2 : Baisse de l'activité histaminergique**

#### **A. Introduction**

Après avoir identifié les effets d'une baisse de vigilance globale (obtenue par une nuit de privation de sommeil) sur le contrôle de l'erreur, nous avons voulu étudier l'impact d'une baisse de vigilance obtenue en diminuant l'activité histaminergique, par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs H1 histaminergiques sur le contrôle de l'erreur. En effet, le but était de savoir, si, en diminuant spécifiquement l'activité histaminergique, on mimerait de façon qualitative les effets de la privation de sommeil sur le contrôle de l'erreur ou si on ne reproduirait qu'une partie des effets.

L'histamine est synthétisée à partir de l'histidine par la L-histidine décarboxylase, enzyme uniquement présente dans les neurones histaminergiques (Barnes et Hough, 2002).

La seule source d'histamine dans le cerveau des vertébrés est située dans le noyau tubéromammillaire. Ce noyau est un groupe de 3000 neurones chez le rat et de 64000 neurones chez l'homme dont l'histamine est le principal neurotransmetteur. Les neurones à histamine ont des projections étendues vers l'ensemble du cerveau (Lin *et al.*, 2011).

L'histamine active 4 types de récepteurs connus à ce jour (H1R-H4R). H1R, H2R et H3R sont exprimés en abondance dans le cerveau. Les récepteurs H1R et H2R génèrent une transmission excitatrice contribuant ainsi à l'activation corticale (Haas *et al.*, 2008) et les neurones histaminergiques jouent un rôle clé dans le maintien de l'éveil (pour une revue, Haas et Lin., 2012).

Plusieurs études ont montré que les antihistaminiques H1 (antagonistes des H1R) passant la barrière hémato-méningée, en plus de produire une sédation, altéraient la performance au cours de tâches sensorimotrices complexes comme la conduite automobile (Verster *et al.*, 2003). Cependant, on ne connaît que peu de choses sur la nature des

mécanismes affectés par une altération de la fonction histaminergique. A ce jour, nous n'avons pu trouver qu'une étude sur l'impact d'un antihistaminique H1 (diphényldramine, qui présente également une forte activité cholinergique) sur la Ne des erreurs (Zirnheld *et al.*, 2004). Aucun effet n'est rapporté ni sur le TR, ni sur le taux d'erreur ni sur l'amplitude de la Ne. Il est possible que la dose ne fût pas suffisante.

A ce jour, quelques études ont été menées sur l'impact de la prise d'antagonistes des H1R sur les mécanismes du traitement de l'information au cours d'activités sensorimotrices. Van Ruitenbeek *et al.* (2008, 2009) ont évalué le retentissement de la prise d'antihistaminiques sur la performance au cours de tâches de temps de réaction. Ces travaux montrent que les antagonistes des H1R allongent le TR simple et le TR de choix. Les auteurs ont conclu que les antihistaminiques altèrent la performance psychomotrice. Van Ruitenbeek *et al.* (2009) ont utilisé la méthode des facteurs additifs<sup>13</sup> (Sternberg, 1969) afin de déterminer quels processus du traitement de l'information étaient affectés par une diminution de l'activité histaminergique, au cours d'une tâche de TR de choix. En manipulant la qualité du stimulus, ils ont cherché à mettre en évidence un effet des antihistaminiques sur les processus sensoriels du traitement de l'information. En manipulant la séquence motrice de réponse, ils ont cherché à mettre en évidence un effet des antihistaminiques sur les processus moteurs du traitement de l'information. Les analyses du TR ne montraient pas d'interactions entre l'effet de l'antihistaminique et celui de la qualité du stimulus d'une part, ni entre la nature de la séquence motrice et l'effet de l'antihistaminique d'autre part. Par contre, au niveau électrophysiologique, ils montraient une interaction entre l'effet de l'antihistaminique et celui de la qualité du stimulus sur la latence de la P300<sup>14</sup>. Les auteurs concluent que les antihistaminiques affectent l'étape sensorielle mais pas motrice du traitement de l'information.

Dans la présente étude, on a voulu étudier l'impact de la prise d'antagoniste H1R sur les processus décisionnels. On s'est également intéressé à leurs effets sur le contrôle de l'erreur proactif et réactif. La question était, en outre, de savoir si on reproduirait les effets observés après une nuit de privation de sommeil puisque l'histamine est un des principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'éveil. Pour cela on a demandé aux sujets de réaliser une

---

<sup>13</sup> La méthode des facteurs additifs repose sur l'interprétation des patrons d'interaction statistique entre facteurs expérimentaux. Dans ce cadre d'inférence, on considère que si deux facteurs ont des effets additifs sur le TR, il est probable qu'ils affectent des processus différents. A l'opposé, si les effets de ces facteurs interagissent, on considère qu'ils affectent un même processus.

<sup>14</sup> La P300 est une composante centrale qu'on pense être impliquée dans l'évaluation du stimulus juste avant que les processus décisionnels soit mis en place (Riedel *et al.*, 2006). On pense que l'amplitude de la P300 reflète les ressources disponibles pour l'identification du stimulus (Beauducel *et al.*, 2006).

tâche de Simon après la prise d'hydroxyzine, antagoniste des récepteurs H1R connus pour passer la barrière hémato-méningée (Atarax<sup>®</sup>).

## **B. Matériel et méthode**

### **1. Sujets**

Neuf hommes et trois femmes (âge moyen : 26 ans ; de 21 à 44 ans) étaient volontaires pour cette expérimentation. Ils ont été payés 200 € pour leur participation. Ils ont tous signé un consentement écrit conforme à la déclaration d'Helsinki.

Les participants ont bénéficié d'un examen médical détaillé après avoir rempli un questionnaire médical portant sur leurs antécédents médicaux et leur mode de vie. Les femmes ont réalisé un test de grossesse urinaire.

### **2. Tâche**

Les stimuli étaient des chiffres : 1, 2, 3, 4, 5, et 6 (2 cm de haut, 0.63° verticalement) présentés soit à droite soit à gauche d'un point de fixation central (une croix centrale de 0.4 cm de haut et de 0.4 cm de large); La distance entre le point de fixation et chaque chiffre réalisait par un angle visuel de 1.24°. La moitié des sujets répondaient avec le pouce droit sur un capteur de force tenu dans la main droite quand les chiffres étaient pairs et avec le pouce gauche sur un capteur de force tenu dans la main gauche pour les chiffres impairs ; l'autre moitié des sujets réalisaient l'association inverse. Il leur était demandé de répondre aussi rapidement et aussi précisément que possible dès l'apparition du stimulus. Un bloc contenait 50% d'essais congruents et 50% d'essais incongruents. Un essai débutait par l'apparition du stimulus. Les réponses du sujet éteignaient le stimulus et le stimulus suivant apparaissait 500 ms plus tard. Si le sujet n'avait pas répondu dans un délai de 800 ms après l'apparition du stimulus, le stimulus s'éteignait et le stimulus suivant était présenté 500 ms plus tard. Il était demandé au sujet de répondre aussi rapidement et aussi précisément que possible. Le seuil de force de déclenchement de la réponse mécanique était de 800 grammes. Pour cette expérience on a choisit d'enregistrer la force en plus de l'EMG car on recherchait des facteurs directs de

modulation du tonus musculaire. Nous avons choisi un seuil de déclenchement de la réponse mécanique élevé afin de mettre en évidence plus aisément les ébauches d'erreurs (Possamaï *et al.*, 2004).

### 3. Design et procédure

Les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil dans une cage de Faraday insonorisée et climatisée. Ils étaient face à un écran sur lequel étaient présentés les stimuli. Il était demandé aux sujets de garder leur regard fixe sur le point de fixation. Au début d'une session expérimentale, les sujets ont réalisé un bloc d'entraînement de 145 essais pour atteindre un niveau stable de performance de TR. Puis, ils devaient réaliser 16 blocs de 145 essais chacun (soit 2320 essais par session expérimentale). Un bloc durait environ 2 min 30s. Il y avait une pause d'une minute entre deux blocs et une pause de cinq minutes tous les quatre blocs. Si les sujets réalisaient plus de 10% d'erreurs au cours d'un bloc, il leur était demandé d'en commettre moins lors du bloc suivant. Le bloc d'entraînement n'a pas été pris en compte lors des analyses statistiques.

L'expérience comprenait deux sessions expérimentales différant par le type de traitement reçu par le sujet : 1) la «condition placebo»: le participant réalisait la tâche après la prise d'une gélule de placebo et 2) la «condition Hydroxyzine": le participant réalisait la tâche après la prise d'une gélule d'hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>) Le dosage d'hydroxyzine donné au sujet était adapté en fonction de son poids : Pour un poids de moins de 65 kg, le sujet recevait 50 mg, entre 65 et 85 kg, le sujet recevait 75 mg et pour un poids de plus de 85 kg le sujet recevait 100 mg. Cela représentait environ 1mg/kg, dosage utilisé en prémédication anesthésique (Lallemand *et al.*, 2007). Chaque participant réalisait les deux sessions. L'ordre de passage des conditions expérimentales a été équilibré entre les participants. Les participants ne devaient pas prendre de substances stimulantes (caféine...) ou d'alcool le jour et la nuit précédant les conditions expérimentales. Pour les deux sessions, il était demandé au participant de se présenter au laboratoire à 7h45. Entre 7h45 et 8h30, les critères d'inclusion et d'exclusion étaient vérifiés et le participant remplissait une échelle de Pichot (« Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste- Supplément du N°2187; Mars 2002). A 8h30, il ingérait la substance (placebo ou hydroxyzine). Le pic plasmatique de concentration de l'hydroxyzine est atteint au bout de 2 heures lors d'une prise

orale (Dictionnaire Vidal, 2011). La tâche débutait à 10h30 dans les deux conditions. Après la fin des enregistrements, une seconde échelle de Pichot était remplie.

#### **4. Enregistrements électrophysiologiques**

L'EEG, l'EMG et l'EOG ont été enregistrés (cf p??).

Pour l'EEG, 64 électrodes ont été disposées selon le montage 10/20 avec CMS-DRL comme référence et terre.

Les électrodes pour l'EOG vertical et horizontal étaient respectivement en Fp1 et sous l'oeil gauche et sur les canthus externes des yeux droit et gauche.

Pour l'EMG, deux électrodes étaient collées à deux centimètres chacune environ, sur la peau de l'éminence thénar de chaque pouce en regard du *flexor pollicis brevis* (muscle impliqué dans la réponse).

#### **5. Traitement des données**

Les essais étaient classés en trois catégories : les réponses correctes, les erreurs et les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur.

##### ***a. Données chronométriques et comportementales***

Les TR de moins de 100ms ont été rejetés. Le TR a été décomposé en TPM (intervalle de temps qui sépare la présentation du stimulus du début de la bouffé EMG) et en TM (intervalle de temps qui sépare le début de l'activité EMG de la réponse mécanique) (Botwinick *et al.*, 1966).

Le taux d'erreur a été calculé en divisant le nombre d'erreurs (une erreur était définie comme une réponse mécanique c'est à dire un appui sur le bouton du côté non requis) par le nombre de réponses effectives (correctes, ébauches d'erreur et erreurs). Les omissions n'ont pas été prises en compte dans le calcul.

Les analyses de distribution et les CIAF ont été réalisées en condition placebo congruente, placebo incongruente, Hydroxyzine congruente et Hydroxyzine incongruente.

Les TPM et TM ont été soumis à des analyses de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur traitement (placebo/hydroxyzine) comme variables intra-sujets.

Les TR ont été analysés par une analyse de variance appariée impliquant trois variables intra-sujet : le facteur congruence (congruent/incongruent), le facteur traitement (placebo/ hydroxyzine) et le facteur « classe » (obtenues par vincentisation).

Les taux d'erreurs et les taux d'activations incorrectes ne suivant pas une loi normale (leur moyenne et leur variance sont liées), ils ne peuvent pas être directement testés au moyen d'une analyse de variance. La transformation arcsinus de la racine carré des taux d'erreur et d'activations incorrectes est efficace pour stabiliser les variances (Winer, 1970). Les analyses effectuées sur ces transformations comportaient un facteur congruence et un facteur traitement. Pour les taux d'activations incorrectes, l'analyse comprenait en plus un facteur « classe » (obtenues lors de la réalisation des CIAF).

### ***b. Données électrophysiologiques***

Après une session expérimentale, les données électrophysiologiques étaient filtrées numériquement (EEG : high-pass = 0.02 Hz, EMG high-pass= 10 Hz).

Les activités reliées à la repose étaient moyennées après synchronisation sur le début de l'activité EMG. Le début de l'activité EMG a été détectée par inspection visuelle de chaque essai (Hasbroucq *et al.*, 1999). Les artéfacts oculaires ont été soustraits par ICA (Independent Component Analysis, Onton *et al.*, 2006). Puis, les essais, où la soustraction n'était pas satisfaisante ou contenant d'autres artéfacts, ont été rejetés sur la base d'une inspection visuelle essai par essai des enregistrements monopolaires.

La transformation Laplacienne a été appliquée sur les enregistrements monopolaires après interpolation sphérique spline, avec un degré de spline égal à 3, un maximum de 15 degrés pour le polynôme de Legendre et une approximation du paramètre  $\lambda$  de 1.0e-005 (Perrin *et al.*, 1987).

Sur la base des grands moyennages après transformation Laplacienne obtenus en Cz, nous avons réalisé une mesure pic à pic de la Ne pour chaque participant, dans chaque condition (placebo congruente, placebo incongruente, hydroxyzine congruente et hydroxyzine incongruente).

Ces valeurs ont été soumises à une analyse de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur traitement (placebo/hydroxyzine) comme variables intra-sujets.

## C. Résultats

### 1. Effets de la prise d'hydroxyzine

On rapporte dans le tableau 1 la durée de chaque période de sommeil pour chaque sujet. On peut voir qu'un sujet présentait la même durée de sommeil entre les deux sessions expérimentale et qu'un sujet présentait 30 s de sommeil en condition placebo et pas en condition hydroxyzine. Quatre sujets ne présentaient pas de signe de sommeil lors des deux sessions. Six sujets (soit la moitié de l'effectif) présentaient plus de signes de sommeil en condition hydroxyzine qu'en condition placebo. Les résultats de durée de sommeil démontrent que les sujets étaient en moyenne plus somnolents en condition hydroxyzine (durée moyenne de sommeil : 170 s) qu'en condition placebo (durée moyenne de sommeil : 102 s,  $T(12) = 2,10$  ;  $p < 0,05^{15}$ ) sur la période des 10 minutes d'enregistrement spontané.

Placebo	N1	N2	N3	Quantité de sommeil
1	90	270	0	360
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	60	0	0	60
5	0	0	0	0
6	90	0	0	90
7	30	0	0	30
8	0	0	0	0
9	30	0	0	30
10	90	300	0	390
11	210	30	0	240
12	0	0	0	0
Hydroxyzine	N1	N2	N3	Quantité de sommeil
1	180	240	0	420
2	0	0	0	0
3	180	90	0	270
4	240	30	0	270
5	60	0	0	60
6	90	0	0	90
7	0	0	0	0
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	90	300	90	480
11	360	30	0	390
12	0	0	0	0

Tableau 5 : Durée (en s) des périodes S1, S2 et S3 et durée (en s) totale de sommeil obtenue pour chaque sujet à partir des enregistrements EEG après la fin de la session expérimentale, durée de l'enregistrement 10 minutes.

<sup>15</sup> Test non-paramétrique de Wilcoxon

On rapporte dans le tableau 6, les valeurs des scores obtenus lors du renseignement par les sujets, de l'échelle de fatigue de Pichot (« Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste- Supplément du N°2187; Mars 2002). Les scores obtenues avant le début des sessions expérimentales n'étaient pas différents statistiquement (Avant la session placebo : 2 ; Avant la session hydroxyzine : 1 ;  $T(12)=9,0$  ;  $P = 0,21$ ) mais ils étaient différents après les sessions expérimentales (Après la session placebo : 8 ; Avant la session hydroxyzine : 15 ;  $T(12)=1,0$  ;  $P < 0,01$ ).

	Placebo		Hydroxyzine	
	Avant	Après	Avant	Après
1	0	14	0	20
2	0	1	0	23
3	12	10	4	18
4	6	11	2	11
5	0	3	0	13
6	1	12	0	11
7	2	13	1	23
8	0	1	0	5
9	0	8	5	18
10	2	5	0	21
11	5	3	2	3
12	0	10	1	13
moyenne	2,33	7,58	1,25	14,92
écart-type	3,68	4,76	1,71	6,68

Tableau 6 : Valeurs obtenues par sujet et par condition expérimentale à l'échelle de fatigue de Pichot. L'échelle a été remplie avant le début de la session et après la fin de la session expérimentale.

On peut noter que, alors que seulement 6 sujets sur 12 présentaient plus de signes de sommeil après la session hydroxyzine qu'après la session placebo ce qui veut dire que 6 sujets étaient clairement plus somnolents, 11 sujets sur 12 étaient plus « fatigués » après la session hydroxyzine qu'après la session placebo. Un sujet (sujet 6) ne montrait ne montrait pas de différence entre les deux sessions alors qu'il était plus somnolent.

## 2. Résultats comportementaux

### a. TR des réponses correctes

Comme attendu, les TR étaient plus longs lors des associations stimulus-réponse incongruentes (439 ms) que lors des associations congruentes (425 ms) ( $F(1, 11) = 92,70$ ,  $p < 0,001$ ). De plus, les TR étaient plus longs en condition Hydroxyzine (441 ms) qu'en condition

placebo (423 ms) ( $F(1, 11) = 5.06, p < 0,05$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre l'effet de congruence et la nature du traitement ( $F(1, 11) = 2,54, p = 0,14$ ).

### Vincentisations et courbes delta

L'analyse de variance a permis de retrouver l'effet simple du traitement ( $F(1, 11) = 5,06, p < 0,05$ ) et l'effet simple de congruence ( $F(1, 11) = 92,70, p < 0,0001$ ). A ces effets s'est ajouté un effet simple de la classe ( $F(9, 99) = 344,79, p < 0,0001$ ). La seule interaction de première ordre significative était l'interaction entre l'effet de congruence et de la classe ( $F(9, 99) = 5,00, p < 0,0001$ ) qui en fait témoignait des effets attendus selon lesquels l'effet de congruence diminue lorsque les TR augmentent. On ne mettait pas en évidence d'interaction entre la congruence et l'effet du traitement ( $F(9, 99) = 2,54, p = 0,14$ ) ni entre l'effet du traitement et l'effet de la classe ( $F < 1$ ). L'interaction de second ordre entre l'effet du traitement, l'effet de congruence et l'effet de la classe était loin du seuil de significativité ( $F < 1$ ).

En somme, les TR étaient globalement allongés et la taille de l'effet de congruence en fonction du TR n'était pas affectée par la prise d'Hydroxyzine (figure 40).

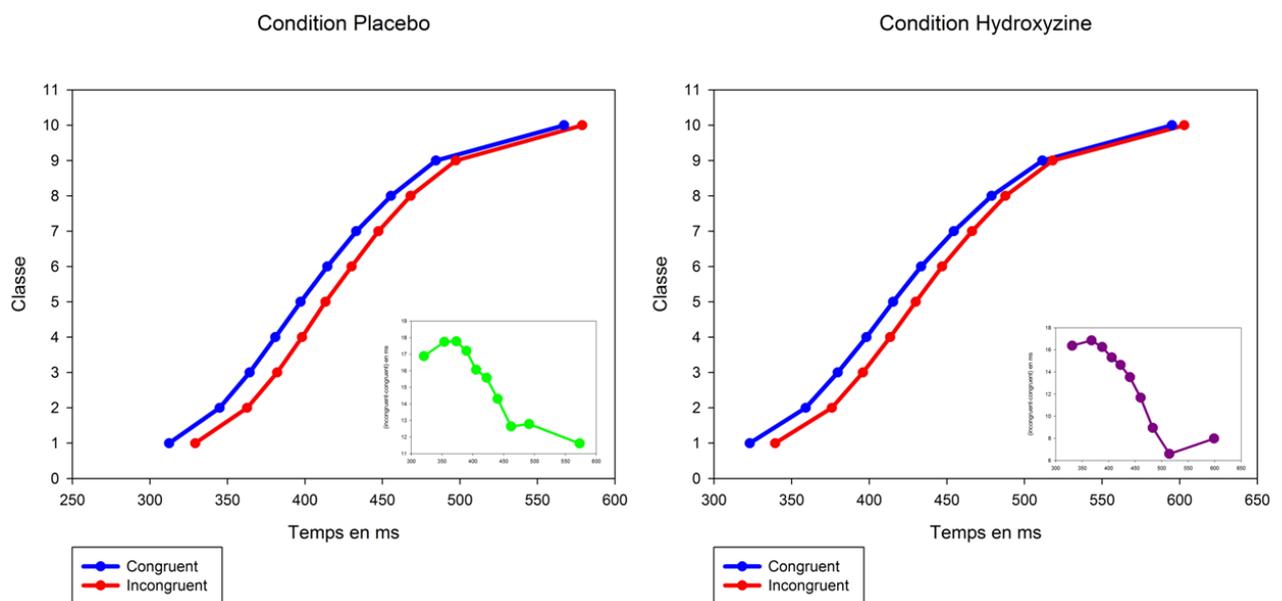


Figure 40 : Analyses de distribution, en bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en insert, les courbes delta. A gauche, la condition placebo ; A droite : la condition hydroxyzine

### **b. Temps pré-moteur (TPM) des réponses correctes**

Comme attendu (figure 41), on a retrouvé un effet de congruence sur les TPM, lesquels reflètent essentiellement la durée des mécanismes centraux du traitement de l'information (312 ms en condition congruente et 326 ms en condition incongruente ( $F(1, 11) = 77,46, p < 0,001$ )). On ne retrouvait pas d'effet simple du traitement (Placebo = 314 ms et hydroxyzine = 325 ms ;  $F(1, 11) = 1,88, p = 0,19$ ), on n'observait pas non plus d'interaction entre l'effet de congruence et celui du traitement ( $F(1, 11) < 1$ ).

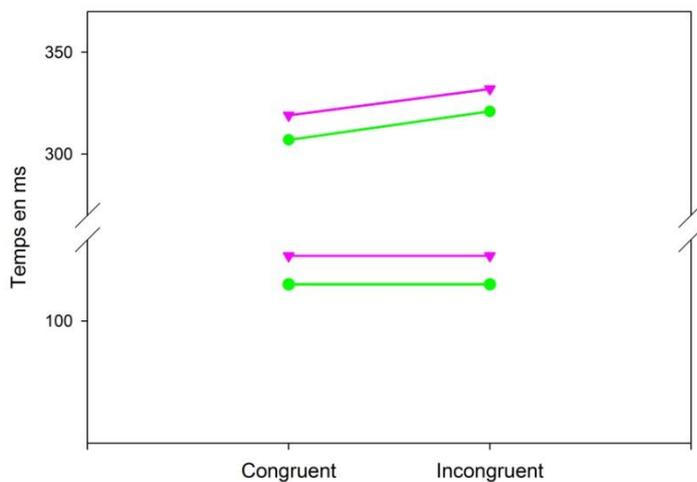


Figure 41 : en rose la condition hydroxyzine, en vert, la condition placebo, en abscisse, congruent et incongruent, en ordonnée, le temps en ms En haut : TPM ; En bas : TM.

### **c. Temps moteur (TM) des réponses correctes**

Conformément aux études antérieures, on n'a pas mis en évidence d'effet simple de la congruence (figure 41) (112 ms en condition congruente et 112 ms en condition incongruente ( $F < 1$ )). En condition Hydroxyzine le TM était de 116 ms contre 109 ms en condition placebo, cette différence était statistiquement tendancielle ( $F(1, 11) = 3,88, p = 0,07$ ). Les facteurs congruence et traitement n'interagissaient pas ( $F(1, 11) = 2,01, p = 0,18$ ).

### **d. Taux d'erreurs**

L'analyse de variance montrait un effet simple de congruence (congruent: 6,45 %, incongruent: 8,50%,  $F(1, 11) = 11,97, p < 0,01$ ) mais pas d'effet simple du traitement

(condition placebo: 7.33%, condition Hydroxyzine: 7.69%,  $F < 1$ ). On ne montrait pas d'interaction entre les facteurs congruence et traitement ( $F < 1$ ).

### e. Taux d'activations incorrectes (AI)

L'augmentation du taux d'AI en condition incongruente (17.38%) par rapport à la condition congruente (20.53%) était statistiquement significative ( $F(1, 11) = 19,36$ ,  $p < 0,01$ ) soit une augmentation de 18,18%. Par contre, Si le taux d'AI augmentait de 24,87 % en condition placebo à 28,54 % en condition Hydroxyzine, cette augmentation n'était pas significative ( $F(1, 11) = 3,43$ ,  $p = 0,09$ ). On ne mettait pas en évidence d'interaction entre les facteurs congruence et traitement ( $F(1, 11) = 1,13$ ,  $p = 0,31$ ).

Fonctions conditionnelles d'activations incorrectes (*conditional incorrect activation functions* :CIAF) (figure 42)

On trouvait une interaction entre l'effet de la classe et l'effet de congruence ( $F(4, 44) = 58,74$ ,  $p < 0,0001$ ): l'effet de congruence observé pour la première classe (TR les plus courts) diminuait et même disparaissait au fur et à mesure que les TR s'allongeaient.

	<b>Incongruent- congruent</b>	<b>F (1, 11)</b>	<b>p</b>
Classe 1	29,39%	88,14	< 0,001
Classe 2	7,86 %	9,1	< 0,01
Classe 3	0,02%	< 1	
Classe 4	-5,18%	11,17	< 0,01
Classe 5	-1,00%	< 1	

Tableau 7 : Différence entre les taux d'AI incongruents et les taux d'AI congruents, par classe

On montrait également une interaction de premier ordre entre les effets de classe et du traitement ( $F(4, 44) = 4,58$ ,  $p < 0,001$ ) : l'effet du traitement ne s'observait en réalité que pour les TR les plus longs.

	<b>Hydroxyzine- placebo</b>	<b>F (1, 11)</b>	<b>p</b>
Classe 1	2,92%	1,29	0,28
Classe 2	3,50 %	2,4	0,14
Classe 3	2,21%	1,16	0,3
Classe 4	4,23%	3,32	0,09
Classe 5	5,55%	6,38	< 0,05

Tableau 8 : Différence entre les taux d'AI en condition hydroxyzine et les taux d'AI en condition placebo, par classe

On ne trouvait pas d'interaction entre les effets de congruence et du traitement ( $F < 1$ ) ni d'interaction de second ordre entre les facteurs traitement, classe et congruence ( $F(4, 44) = 1,68, p = 0,16$ ).

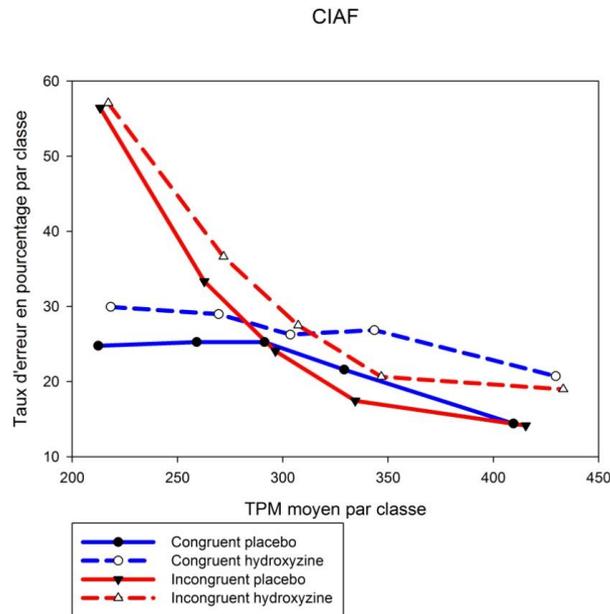


Figure 42 : *Conditional incorrect activation functions*, représentation des taux d'AI en fonction des TPM. En abscisse, les TPM moyens par classe, en ordonnée, les taux d'AI par classe.

### f. *Ralentissement post-erreur*

Comme attendu, les TR des réponses correctes qui suivaient une erreur (461 ms) étaient en moyenne plus longs que les TR des réponses correctes qui suivaient une réponse correcte (429 ms) ( $F(1, 11) = 64,93, p < 0,001$ ). On retrouvait un effet simple de congruence (congruent = 436 ms, incongruent = 454 ms,  $F(1, 11) = 40,38, p < 0,001$ ) mais pas d'effet simple du traitement ( $F(1, 11) = 2,22, p = 0,16$ ). De plus, on ne mettait pas en évidence d'interaction entre la nature de l'essai correct (post erreur ou post correct) et l'effet du traitement ( $F < 1$ ) ce qui signifie que la taille de l'effet du ralentissement post erreur n'était pas statistiquement différent en fonction du traitement reçu (placebo = 33 ms, hydroxyzine = 31 ms) (figure 43).

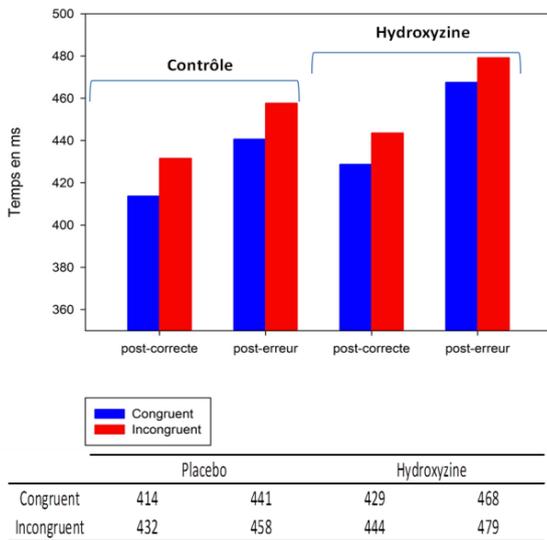


Figure 43 : Ralentiement post erreur : En bleu : les TR des essais congruent, en rouge : les TR des essais incongruents, à gauche la condition placebo, à droite, la condition hydroxyzine.

### ***g. Effet Gratton***

Comme attendu, on a trouvé un effet simple de l'effet de congruence à l'essai  $n$  (essai en cours) et les TR étaient plus longs en condition incongruente (437 ms) qu'en condition congruente (424 ms) ( $F(1, 11) = 75,11, p < 0,001$ ). L'effet simple de l'état du traitement n'était lui pas significatif (placebo = 422 ms et hydroxyzine = 438 ms,  $F(1, 11) = 3,56, p = 0,08$ ) (figure 41). L'analyse de variance révélait une interaction de second ordre entre les facteurs traitement, congruence à l'essai  $n$  et congruence à l'essai  $n-1$  ( $F(1, 11) = 6,24, p < 0,05$ ). En condition placebo on retrouvait une interaction entre les effets de congruence à l'essai  $n$  et à l'essai  $n-1$  ( $F(1, 11) = 162,66, p < 0,001$ ), de même qu'en condition hydroxyzine ( $F(1, 11) = 94,81, p < 0,001$ ).

En condition placebo, on trouvait un effet de congruence dans les essais qui suivaient un essai congruent ( $cC = 401$  ms,  $cI = 440$  ms, soit 39 ms de différence,  $F(1, 11) = 163,90, p < 0,001$ ). Concernant les essais qui suivaient un essai incongruent, l'effet de congruence était inversé et statistiquement fiable ( $iC = 429$ ,  $iI = 418$ , soit 11 ms de différence,  $F(1, 11) = 16,57, p < 0,01$ ).

En condition hydroxyzine, on trouvait les mêmes types d'effets : un effet de congruence dans les essais qui suivaient un essai congruent ( $cC = 422$  ms,  $cI = 453$  ms, soit 31 ms de différence  $F(1, 11) = 144,38, p < 0,001$ ). Et de nouveau, dans les essais qui suivaient un essai incongruent, l'effet de congruence était inversé et statistiquement fiable ( $iC = 443$ ,  $iI = 435$ , soit 12 ms de différence,  $F(1, 11) = 7,34, p < 0,05$ ).

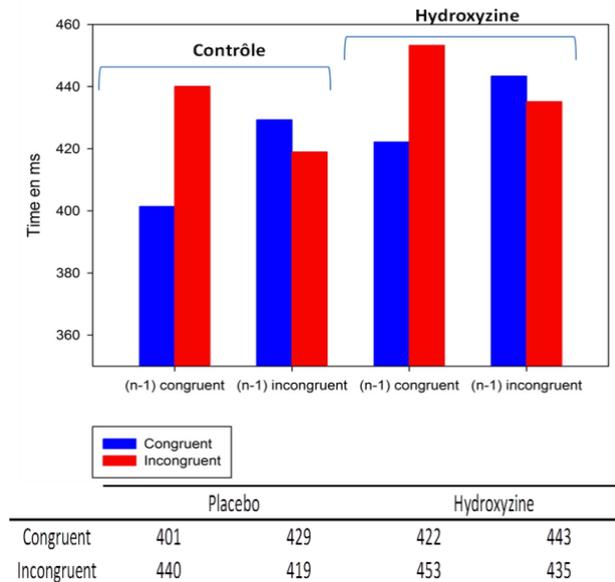


Figure 44 : Effet Gratton : à gauche la condition placebo, à droite, la condition hydroxyzine. Les TR des essais n sont représentés en fonction de la nature congruente ou incongruente de l'essai qui précède (n-1).

### ***h. Force : Amplitude et latence des pics des variations***

La force requise pour atteindre le seuil de déclenchement de la réponse était la même au cours des deux sessions expérimentales. Comme on pouvait s'y attendre, on ne montre pas d'effet du traitement sur l'amplitude de la bouffée de force ( $F < 1$ ). On ne montre pas non plus d'effet de congruence ( $F(1,11) = 2,27$  ;  $p=0,16$ ).

Par contre, on montre un effet du traitement sur la latence du pic de force ( $F(1,11) = 40,19$  ;  $p<0,001$ ) : la latence du pic est plus longue en condition hydroxyzine (155 ms) qu'en condition placebo (142 ms). En d'autres termes, les sujets mettent plus de temps à atteindre le seuil de déclenchement de la réponse mécanique en condition hydroxyzine qu'en condition placebo.

Variation de la force

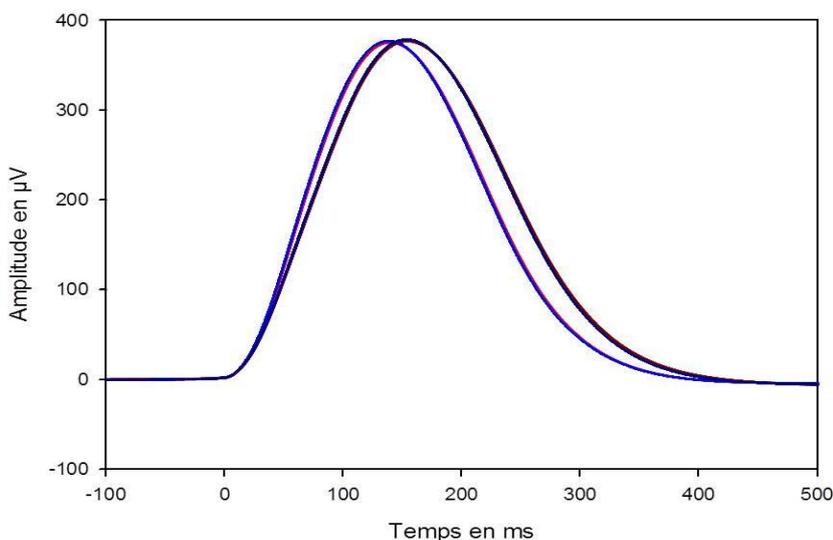


Figure 45 : Variation de force, en abscisse le temps, synchronisé sur le début de la variation de force. En clair, condition contrôle ; en foncé condition déplété ; en bleu : condition congruente ; en rouge : condition incongruente. Les variations de force en condition congruente et incongruente sont pratiquement superposées en condition contrôle et en condition hydroxyzine

### 3. Electrophysiologie

#### a. Amplitude de la Ne (Cz)

Dans le cas des réponses correctes, l'amplitude de la Ne n'était affectée ni par le traitement ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 2,63, p = 0,13$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre les facteurs congruence et traitement ( $F < 1$ ).

Dans le cas des erreurs, l'amplitude de la Ne était plus petite en condition hydroxyzine qu'en condition placebo ( $F(1, 11) = 4,64, p = 0,05$ ). L'analyse de variance montrait un effet de congruence sur l'amplitude de la Ne ( $F(1, 11) = 8,51, p < 0,05$ ) : la Ne des erreurs était plus petite en condition incongruente qu'en condition congruente. L'interaction entre les facteurs congruence et traitement n'était pas significative ( $F(1, 11) = 1,31, p = 0,31$ ).

On a étudié la sensibilité du système superviseur en introduisant le facteur nature de l'essai (correcte ou erronée) dans l'analyse de variance. On montrait un effet simple de la nature de l'essai (figures 46 et 47) : l'amplitude de la Ne des erreurs était plus grande que l'amplitude de la Ne des réponses correctes ( $F(1,11) = 4,80 ; p = 0,05$ ). On montrait aussi un effet simple du traitement avec des Ne en moyenne plus petites en condition hydroxyzine qu'en condition placebo ( $F(1,11) = 5,67 ; p < 0,05$ ). On ne mettait pas en évidence d'interaction de premier ordre entre ces deux facteurs ( $F < 1$ ). Par contre, l'interaction entre les facteurs congruence et la nature de l'essai ( $F(1,11) = 6,11 ; p < 0,05$ ) : en condition congruente on montrait un effet de la nature de l'essai ( $F(1,11) = 8,36 ; p < 0,05$ ) et un effet du traitement ( $F(1,11) = 8,85 ; p < 0,05$ ). Par contre, en condition incongruente on ne trouvait ni d'effet de la nature de l'essai ( $F(1,11) = 1,07 ; p = 0,32$ ) ni d'effet du traitement ( $F(1,11) = 2,05 ; p = 0,18$ ).

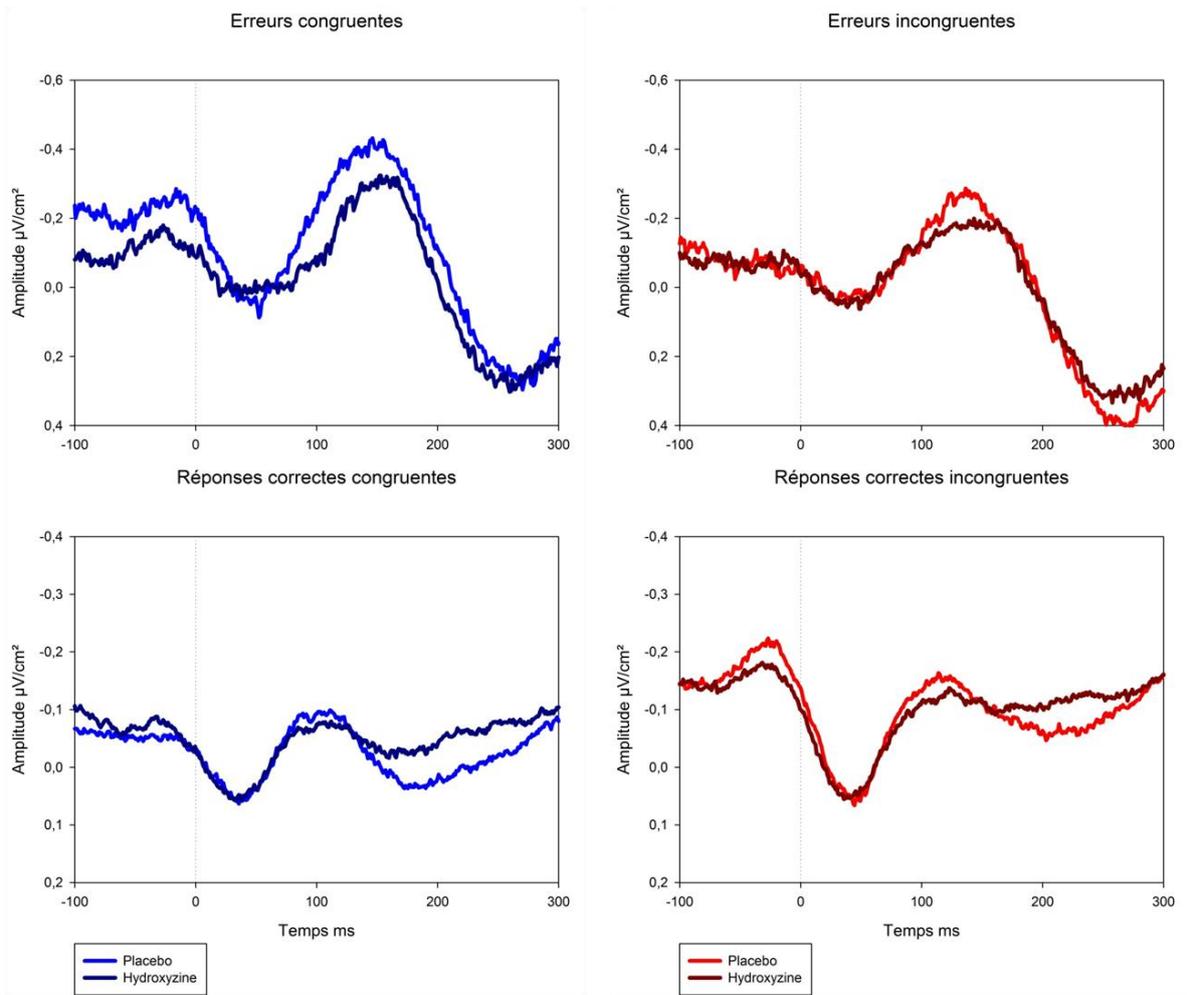


Figure 46 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps, en abscisse : le temps en ms) au dessus de Cz : Ne des erreurs en haut et Ne des correctes en bas. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition placebo ; en foncé : la condition hydroxyzine

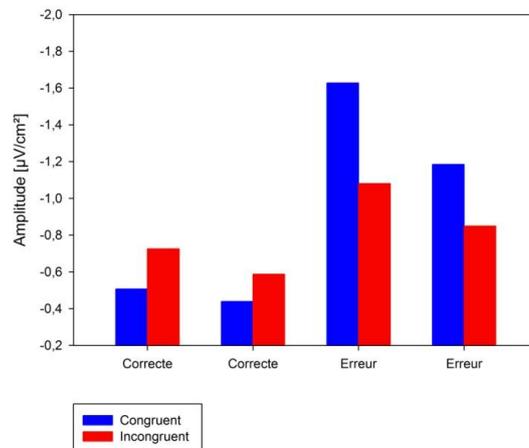


Figure 47 : Représentation des amplitudes des Ne, En bleu : condition congruente, en rouge : condition incongruente ; à gauche, l'amplitude de la Ne des réponses correctes, à droite, l'amplitude de la Ne des erreurs

### **b. Pente de la N-40 (FCz) ; fenêtre [-110ms ; -40 ms]**

On retrouvait un effet simple de la congruence, avec une pente plus raide en condition incongruente qu'en condition congruente ( $F(1, 11) = 16,15, p < 0,01$ ). En condition hydroxyzine, la pente de la N-40 était moins raide qu'en condition placebo mais cette différence n'était que marginalement significative ( $F(1, 11) = 3,44, p = 0,09$ ). Les facteurs congruence et traitement n'interagissaient pas ( $F(1, 11) = 2,49, p = 0,14$ ) (figure 48).

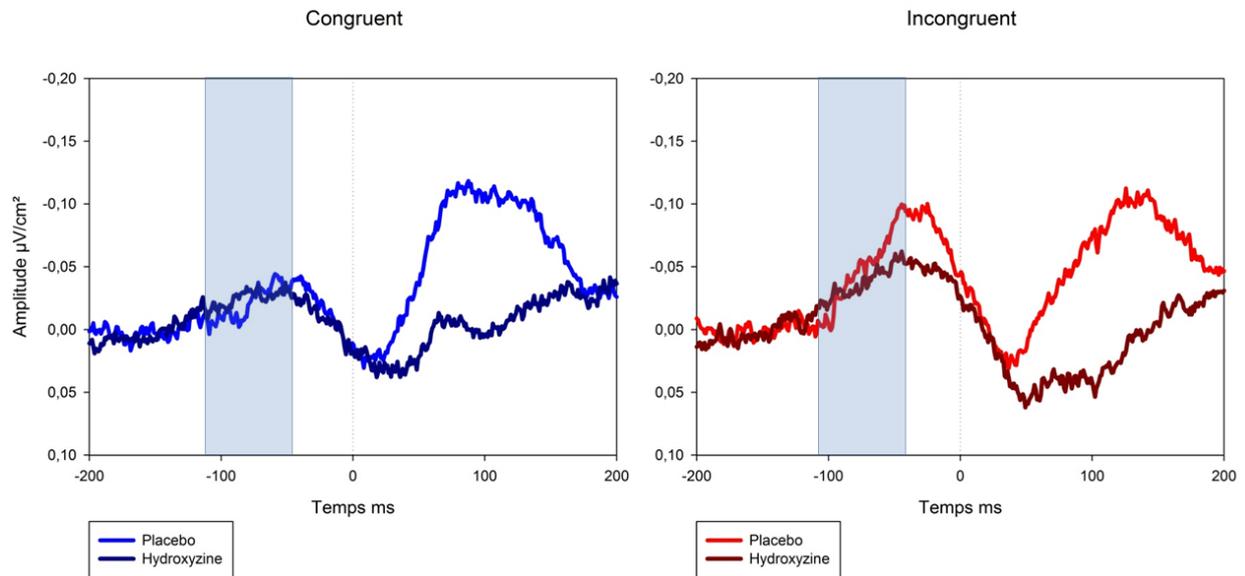


Figure 48 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps) au dessus de FCz : N-40, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition hydroxyzine. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

### **c. Pentes des ondes « activation/inhibition » (C3, C4) ; fenêtre [-50ms ; 0 ms]**

En regard de C3, la pente de l'onde activation, n'était affectée ni par le traitement ( $F(1, 11) = 3,19, p = 0,10$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 3,26, p = 0,10$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

En regard de C4, la pente de l'onde inhibition, n'était affectée ni par le traitement ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F < 1$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

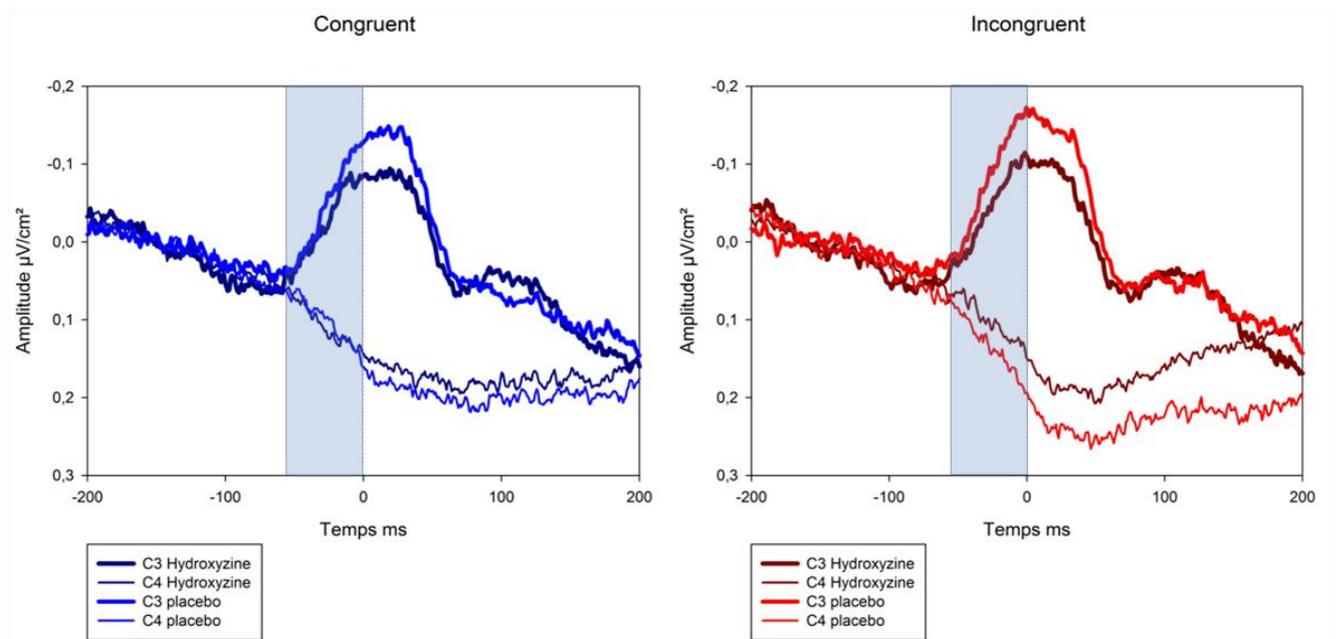


Figure 49 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps) au dessus de du cortex moteur controlatéral à la réponse : traits épais ; au dessus de du cortex moteur ipsilatéral à la réponse : traits fins, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition hydroxyzine. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

## D. Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact d'une diminution de l'activité histaminergique sur le contrôle de l'erreur proactif et réactif. La baisse de l'activité histaminergique a été obtenue grâce à des antagonistes des récepteurs H1 (Hydroxyzine) connus pour traverser la barrière hémato-méningée (Gonzales et Estes, 1998). Les enregistrements EEG réalisés après les sessions expérimentales ont confirmé que les sujets étaient plus somnolents en condition hydroxyzine qu'en condition placebo : les durées de sommeil enregistrées après les sessions hydroxyzine étaient plus longues qu'après les sessions placebo. Le contrôle de l'erreur a été étudié au cours d'une tâche de Simon. On sait, grâce à des études récentes (van Ruitenbeek *et al.*, 2008, 2009) que la performance au cours d'une tâche de temps de réaction (TR) de choix, est affectée par la prise d'antihistaminiques de type antagonistes H1R. Les sujets sont plus lents après la baisse de l'activité histaminergique. Comme l'ont rapporté Ruitenbeek *et al.* (2008, 2009), dans notre étude, les TR étaient plus

longs en condition Hydroxyzine qu'en condition placebo. Notons que, contrairement à ces auteurs (Ruitenbeek *et al.*, 2008, 2009) qui rapportaient une augmentation des taux d'erreurs dans le cas de la baisse de l'activité histaminergique, le taux d'erreurs n'était pas modifié après la prise d'hydroxyzine. Nos résultats convergent avec ceux de Ruitenbeek *et al.*, (2008,2009) pour écarter l'hypothèse selon laquelle un échange vitesse/précision serait à l'origine de l'allongement des TR sous hydroxyzine.

### *Contrôle proactif*

Comme attendu, on a mis en évidence un effet de congruence avec des TR plus longs et un nombre d'erreurs plus élevé en situation incongruente qu'en situation congruente. A notre connaissance, ces effets de la baisse de l'activité histaminergique sur l'effet de congruence, n'ont pas été étudiés jusqu'à maintenant. Les analyses de distribution permettent d'étudier la capacité à supprimer l'activation de la route directe (selon le modèle de Ridderinkhof, 2002). Comme attendu, en condition placebo, l'effet de congruence diminuait quand les TR s'allongeaient. On retrouvait le même profil en condition Hydroxyzine. En fait, les TR étaient augmentés en condition Hydroxyzine et cette augmentation était homogène tout au long de la distribution. La forme des courbes delta n'était pas différente. Ces résultats suggéraient donc que la capacité à inhiber la route directe n'était pas affectée par les antagonistes H1R.

Concernant les CIAF (*conditional incorrect activation function*), on retrouvait l'augmentation des taux d'activations incorrectes (AI) en condition incongruente pour les TR les courts au cours des deux conditions (hydroxyzine et placebo). On ne montrait pas de différence sur les taux d'AI pour les TR les plus courts en condition incongruente, ce qui veut dire qu'on ne montrait pas de renforcement de la route directe en condition Hydroxyzine. Cependant, une interaction entre la classe et le traitement révélait que pour les TR les plus longs, les taux d'AI étaient augmentés de façon globale (situations congruente et incongruente mélangées) en condition Hydroxyzine. On ne pouvait interpréter ce résultat ni en terme de renforcement de la force de la route directe puisque les CIAF ne sont modifiées pour les TR les plus courts ni en terme de défaut de l'inhibition de la route directe puisque les courbes delta ne sont pas modifiées. Au niveau électrophysiologique, l'inhibition du cortex ipsilatéral à la réponse correcte n'était pas affectée par la baisse de l'activité histaminergique. Ainsi, on ne pouvait pas rendre compte de cette augmentation du taux d'AI pour les TR les plus longs par un défaut de mise en place du contrôle proactif en ligne.

Concernant les effets séquentiels, ni le ralentissement post erreur ni l'effet Gratton ne sont affectés par la prise d' Hydroxyzine.

L'ensemble de ces éléments ne nous a pas permis de mettre en évidence une altération du contrôle proactif, en ligne et hors ligne, par la baisse de l'activité histaminergique.

### *Contrôle réactif*

Zirnheld *et al.* (2004) ne rapporte pas d'effet de la diphényndramine (antagoniste des récepteurs histaminergiques et muscariniques cholinergiques) sur l'amplitude de la Ne des erreurs. Il est possible que la dose administrée ait été trop faible puisqu'ils ne rapportent pas non plus d'effets sur les TR, bien que les antagonistes des récepteurs H1R soient connus pour altérer la performance (Lin *et al.*, 2011). L'amplitude de la Ne des erreurs en condition Hydroxyzine était plus petite qu'au cours de la condition placebo. On ne pouvait pas attribuer cet effet à une augmentation du taux d'erreurs puisque ce taux d'erreurs était stable entre les deux conditions. Par contre, l'amplitude de la Ne des correctes n'était pas affectée par la prise d'hydroxyzine. Ainsi, il semble que la sensibilité du système superviseur était diminuée par la prise d'hydroxyzine, révélant la sensibilité du contrôle réactif à la prise d'hydroxyzine.

On peut se demander si cette baisse de l'activité de la Ne ne pouvait pas être attribuée à une diminution de l'activation corticale du fait de la prise d'antihistaminiques (Lin *et al.*, 2011). La Ne des correctes n'était elle pas affectée ce qui plaiderait contre une diminution globale de l'activation corticale. De plus l'étude de la N-40 nous a permis d'appuyer l'idée qu'une baisse de l'activité corticale n'était pas responsable de la diminution d'amplitude la Ne des erreurs, puisque la N-40 n'était pas non plus affectée par la déplétion histaminergique.

### *N-40 et traitement de l'information*

On ne montrait donc pas de changement de la pente de la N-40 en fonction de la nature du traitement (placebo ou Hydroxyzine). La N-40 peut être considérée comme la signature électrophysiologique du processus décisionnel (Vidal *et al.*, 2011). Cela indique *a priori* que le processus décisionnel n'était pas affecté par la prise d'antihistaminiques, ce qui était appuyé par le fait que l'effet de congruence n'était pas affecté par la prise d'antihistaminiques. En somme, ces éléments convergiaient vers l'idée selon laquelle les

antagonistes H1R n'affecteraient pas les processus décisionnels.

On sait, grâce à des études récentes (van Ruitenbeek *et al.*, 2009) que le traitement de l'information est affecté par la prise d'antagonistes H1R : ces auteurs ont montré que les antihistaminiques affectent les processus sensoriels (ils ont manipulé la qualité du stimulus) mais pas les processus moteurs (ils ont manipulé la complexité de la réponse motrice). Ces résultats reposaient sur la méthode des facteurs additifs. Ils n'ont pas manipulé l'effet de congruence et n'ont pas exploré les processus décisionnels. Au cours de notre étude, la qualité des stimuli et la séquence de réponse étaient inchangées au cours de la tâche. Seul le processus décisionnel était modifié grâce à la manipulation de l'effet de congruence.

L'allongement du TR était en moyenne de 28 ms dont 11 ms attribuables au temps prémoteur (TPM) et 17 ms attribuables au temps moteur (TM). L'augmentation du TPM n'était pas statistiquement fiable, bien que d'après les études de van Ruitenbeek *et al.* (2009), on pouvait attendre un allongement du TPM puisque les processus sensoriels sont, selon eux, affectés par les antihistaminiques. Cette absence de significativité statistique observée sur les TPM (alors qu'elle est retrouvée pour les TM, pour une taille d'effet proche) pouvait s'expliquer par le fait que les TPM étaient longs (par rapport au TM) : d'une part la taille de l'effet était donc plus faible de façon relative que pour les TM, et d'autre part les TPM, plus longs que les TM, étaient soumis à plus de variances.

On montrait donc un allongement du TM après la prise d'Hydroxyzine par rapport à la prise de placebo alors que van Ruitenbeek *et al.* (2009) ont conclu que les processus moteurs n'étaient pas affectés en manipulant la complexité de la réponse à produire. On sait que l'histamine affecte le tonus musculaire (Haas, 2008). L'allongement du TM peut s'expliquer par une baisse du tonus musculaire lors de la prise d'hydroxyzine, rendant le délai pour déclencher la réponse mécanique plus long qu'en condition placebo. Cela est confirmé par l'analyse des variations de force car on montre que les latences du pic de variations de force sont plus tardives en condition hydroxyzine qu'en condition placebo : les sujets mettent plus de temps à atteindre le seuil de force nécessaire au déclenchement de la réponse mécanique. Il est possible que van Ruitenbeek *et al.* (2009) n'ait pas mis en évidence d'effet sur les processus moteurs car compte tenu de la complexité de la séquence de réponse à produire l'effet de la baisse du tonus musculaire était trop faible pour être démasqué.

Van Ruitenbeek *et al.* (2008, 2009) ont rapporté une augmentation du taux d'erreurs que nous n'avons pas retrouvée : ils ont utilisé la dexchlorphéniramine (cette molécule appartient à la famille des alkylamines) comme antagoniste des récepteurs H1. Nous avons utilisé l'hydroxyzine (substance chimique dérivée de la pipérazine). Nous avons choisi

l'hydroxyzine car elle a une affinité beaucoup plus faible pour les récepteurs cholinergiques que la dexchlorphéniramine (White et Boyajy, 1960), rendant l'hydroxyzine plus spécifique du système histaminergique que la dexchlorphéniramine. En étant plus spécifique avec l'hydroxyzine, nous n'avons pas mis en évidence cet effet. Il est possible que cette augmentation du taux d'erreurs soit en fait un effet lié à l'activité anticholinergique secondaire de la dexchlorphéniramine.. On peut penser que l'effet décrit sur les CIAF, l'augmentation des activations incorrectes pour les TR les plus longs, pourrait en fait être la trace de cette activité anticholinergique. En effet, si la baisse de l'activité histaminergique était en cause on aurait dû retrouver l'augmentation du taux d'erreurs (et du taux d'activations incorrectes) de façon franche comme dans les travaux de van Ruitenbeek *et al.* (2008,2009) d'autant que la dose utilisée (1 mg/kg) est une dose importante, utilisée dans les protocoles de prémédication d'anesthésie (Lallemand *et al.*, 2007)

En somme, la diminution de la vigilance induite par une diminution de l'activité histaminergique a affecté le traitement de l'information (allongement des TR sans augmentation des taux d'erreurs) et le contrôle de l'erreur réactif dont la Ne est le témoin. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence d'altération du contrôle de l'erreur proactif, qui lui ne semble pas sensible à la prise d'antagonistes des récepteurs H1.

## IV. Expérience n°3 : Déplétion de l'activité dopaminergique

### A. Introduction

Dans cette expérience, nous avons voulu étudier l'implication du système dopaminergique dans le contrôle de l'erreur. Pour cela, nous avons réalisé une déplétion dopaminergique aiguë chez des sujets sains en diminuant la quantité de précurseurs de la dopamine disponible. En effet, le précurseur de la dopamine est un acide aminé aromatique la tyrosine, elle-même synthétisée à partir de la phénylalanine, acide aminé essentiel. Deux réactions transforment la tyrosine en dopamine, la première est catalysée par la tyrosine hydroxylase qui convertit la tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) et la deuxième est catalysée par l'enzyme aromatique L-amino acide décarboxylase qui transforme la L-DOPA en dopamine (Feldman *et al.*, 1997). La dopamine représente environ 80% des catécholamines contenues dans le cerveau. Les projections provenant des zones du cerveau qui synthétisent ce neurotransmetteur constituent quatre voies axonales: (1) nigro-striatale, (2) mésolimbique; (3) mésocortical, et (4) tubéro-infundibulaire (Dunlop et Nemeroff, 2007 ; Houk et Wise, 1995).

La voie nigro-striatale envoie des projections depuis la substance noire pars compacta vers le striatum (noyau caudé et putamen). La voie nigro-striatale est impliquée dans le contrôle du mouvement et sa dégénérescence est à l'origine de la maladie de Parkinson, caractérisée par des une bradykinésie, une rigidité, des tremblements, et une instabilité posturale (Gerfen, 1992 ). La voie mésocorticale part de l'aire tegmentale ventrale et innerve différentes régions du cortex frontal. Cette voie semble impliquée dans des processus d'apprentissage et de mémorisation (Feldman *et al.*, 1997 ; Le Moal et Simon, 1991). La voie mésolimbique part du mésencéphale et innerve le noyau accumbens, le tubercule olfactif et une partie du système limbique (Feldman *et al.*, 1997). Elle est impliquée dans les comportements de motivation (Koob, 1992 ; Koob et Bloom, 1988). La voie tubéroinfundibulaire a pour origine des cellules de l'hypothalamus. Les projections de cette voie atteignent l'éminence médiane de l'hypothalamus où elles libèrent de la dopamine dans le milieu périvasculaire des plexus capillaire du système hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, la dopamine est transportée et inhibe la libération de prolactine (Feldman *et al.*, 1997 ). Les

antidopaminergiques (type butyrophénone = Halopéridol) sont d'ailleurs utilisés dans le traitement des adénomes hypophysaire hyperprolactinémiant.

La dopamine agit en se liant à des récepteurs membranaires spécifiques (Gingrich et al., 1993), récepteurs couplés à la protéine G; Cinq récepteurs ont été isolés et catégorisés en deux familles sur la base de leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques: La famille D1-like qui comprend D1-R et D5-R et la famille D2-like qui comprend D2-R, D3-R et D4-R. Si les agonistes dopaminergiques discriminent facilement les sous familles de récepteurs D1-like et D2-like, il leur est plus difficile de discriminer les différents membres d'une même famille (Vallone *et al.*, 2000).

La dopamine est une substance qui favorise l'éveil (España et Scammell, 2011). Par exemple, la somnolence est commune chez les patients qui sont traités par des antagonistes de la dopamine (Halopéridol, chlorpromazine) ou des patients atteints de la maladie de Parkinson (Arnulf *et al.*, 2008). Cependant, la façon dont les neurones dopaminergiques favorisent effectivement l'éveil n'est pas clairement identifiée. C'est au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale que les neurones qui produisent la dopamine sont les plus abondants. Si leur taux de décharge est lié au mouvement et à la récompense, on n'a pas mis en évidence de modification de leur taux de décharge pendant le sommeil ou l'éveil (Schultz, 2007). Néanmoins, les niveaux extra-cellulaires de dopamine sont élevés pendant l'éveil et bas pendant le sommeil paradoxal, suggérant que la dopamine doit être active pendant l'éveil (Trulson, 1985).

Les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des troubles du contrôle d'exécution (Praamstra et Platt, 2001) : ces troubles se manifestent notamment par l'abolition des effets séquentiels dans la tâche de Simon. De plus, Seiss et Praamstra (2004) ont proposé que la maladie de Parkinson provoque un déficit de l'inhibition de l'amorçage de la réponse ipsilatérale au stimulus par la route directe. En d'autres termes, la voie dopaminergique nigro-striée serait directement impliquée dans la suppression de la tendance automatique à produire la réponse ipsilatérale au stimulus. De plus, alors que l'effet Simon obtenu au niveau du TR est comparable chez les patients et chez les contrôles, les associations incongruentes induisent beaucoup plus d'erreurs chez les patients que chez les contrôles, suggérant que l'altération de l'inhibition de l'amorçage de la réponse ipsilatérale au stimulus par la lésion dopaminergique est à l'origine de ce résultat.

A notre connaissance, 5 études ont été menées pour étudier l'impact de la maladie de Parkinson sur la Ne. 1) Falkenstein *et al.* (2001) ont soumis les patients à une tâche de Simon, une tâche de Flanker et une tâche de type go/no-go. Les TR étaient allongés et dans la tâche

de flanker, les taux d'erreurs étaient diminués. Ils ont montré que chez les patients, l'amplitude de la Ne des erreurs était diminuée alors que l'amplitude de la Ne des correctes n'était pas affectée. 2) Ito et Kitagawa (2006) ont montré au cours d'une tâche de décision lexicale, chez les patients parkinsoniens, une augmentation des TR et des taux d'erreurs et une diminution de l'amplitude de la Ne. 3) Holroyd *et al.* (2002), n'ont pas montré de différence entre les TR, les taux d'erreurs et l'amplitude de la Ne entre les patients parkinsoniens et les sujets contrôles. La différence fondamentale entre ces études était que dans la dernière étude les patients étaient en phase off de leur traitement alors que dans les deux études précédentes, les patients prenaient leur traitement dopaminergique. Parce que la maladie de Parkinson en était à un stade précoce, il est possible que les projections dopaminergiques méso-corticales n'étaient pas encore affectées, ce qui serait cohérent avec la proposition de Holroyd et Coles (Holroyd et Coles 2002) supportant l'idée que ce sont les fluctuations des niveaux dopaminergiques fronto-corticales et non striatales qui génèrent la Ne. En effet, ces auteurs ont proposé qu'il existait un lien explicite entre l'apparition de la Ne et le système dopaminergique mésencéphalique. 4) Stemmer et al (2007) ont montré une diminution de l'amplitude de la Ne chez des patients traités et non traités. Cependant, les résultats de leur étude étaient difficiles à interpréter car les deux groupes de patients différaient en termes de sévérité de la maladie, et les patients traités différaient de manière substantielle en termes de durée de prise du traitement (Jocham et Ullsperger, 2009). De plus, les patients commettaient deux fois plus d'erreurs que les témoins, or l'amplitude de la Ne est connue pour décroître quand la précision décroît (Gehring *et al.*, 1993). 5) Chez des patients parkinsoniens *on* et *off* de leur traitement, Willemsen *et al.* (2008) ont répliqué l'augmentation du taux d'erreurs et la diminution d'amplitude de la Ne. Cependant, entre les deux groupes de patients, ni la taille de la Ne ni le taux d'erreur ne différaient, mettant en cause l'action aiguë du traitement dopaminergique sur le contrôle de l'erreur.

Des données comportementales plus fines obtenues grâce à des analyses de distributions ont permis d'étudier le retentissement de la maladie de parkinson sur le contrôle proactif en ligne (en particulier sur la capacité à inhiber la route rapide quand il existe une réponse prépotente comme au cours d'une tâche de Simon) et hors ligne (effets séquentiels : modification de la taille de l'effet Simon en fonction de la congruence de l'essai qui précède). Wylie *et al.* (2010), n'ont pas montré de différence entre les malades parkinsoniens et les sujets sains concernant la précision, la taille de l'effet Simon ou sur les effets séquentiels. Les conditional accuracy functions (CAF) n'étaient pas non plus, différentes. En revanche, les analyses de distribution montraient des différences entre les deux groupes (parkinsoniens vs

sujets sains) avec une diminution de la taille de l'effet Simon pour les TR les plus longs moins importante chez les sujets parkinsoniens que chez les sujets sains. Ces résultats suggèrent que (i) la force de la route directe n'est pas différente entre les deux groupes et que (ii) la capacité à inhiber cette route directe est réduite chez les malades. En somme, ces auteurs ont montré que la maladie de Parkinson affectait le contrôle proactif en ligne mais pas hors-ligne.

Cependant, les anomalies du contrôle de l'erreur décrites chez les patients parkinsoniens ne peuvent pas être attribuées uniquement au déficit dopaminergique parce que cette maladie affecte d'autres neurotransmetteurs et est associée à une dégénérescence intrinsèque fronto-corticale (Nagano-Saito et al, 2008). Afin d'évaluer l'implication effective de la voie dopaminergique dans ces modifications du contrôle de l'erreur, nous avons étudié les conséquences d'une déplétion dopaminergique sur les mécanismes de contrôle de l'erreur au cours d'une tâche de Simon chez des sujets sains. Pour obtenir cette déplétion dopaminergique, on s'est appuyé sur les travaux de Leyton *et al.* (2004) et de Nagano-Seito et al (2008) : La méthode de déplétion aigue en phénylalanine/tyrosine (acute phenylalanine/tyrosine depletion) a été récemment développée pour étudier les effets de la neurotransmission des catécholamines chez l'Homme. La phénylalanine et la tyrosine sont les précurseurs de la dopamine. Leyton et al (2004) ont montré que ce traitement diminue la stimulation de la libération de la dopamine dans le cerveau humain, en particulier au niveau du striatum. Cette méthode réduit d'au moins 30% le niveau de dopamine, au vue des résultats obtenus chez l'animal (McTavish *et al.*, 1999) et chez l'humain (Leyton *et al.*, 2004).

## **B. Matériel et méthode**

### **1. Sujets**

Sept hommes et cinq femmes (âge moyen : 25 ans ; de 20 à 32 ans) étaient volontaires pour cette expérimentation. Ils ont été payés 150 € pour leur participation. Ils ont tous signé un consentement écrit conforme à la déclaration d'Helsinki.

Les participants ont bénéficié d'un examen médical détaillé après avoir rempli un questionnaire médical portant sur leurs antécédents médicaux et leur mode de vie (plus particulièrement leurs habitudes alimentaires et activités sportives).

## 2. Tâche

Les stimuli étaient des chiffres : 3, 4, 6, et 7 (3 cm de haut, 0.95° verticalement) présentés soit à droite soit à gauche d'un point de fixation central (une croix centrale de 2.5 cm de haut et de 2.5 cm de large); La distance entre le point de fixation et chaque chiffre réalisait par un angle visuel de 3.18°. La moitié des sujets répondaient avec le pouce droit sur un capteur de force tenu dans la main droite quand les chiffres étaient pairs et avec le pouce gauche sur un capteur de force tenu dans la main gauche pour les chiffres impairs ; l'autre moitié des sujets réalisaient l'association inverse. Il leur était demandé de répondre aussi rapidement et aussi précisément que possible dès l'apparition du stimulus. Un bloc contenait 50% d'essais congruents et 50% d'essais incongruents. Un essai débutait par l'apparition du stimulus. Les réponses du sujet éteignaient le stimulus et le stimulus suivant apparaissait 500 ms plus tard. Si le sujet n'avait pas répondu dans un délai de 800 ms après l'apparition du stimulus, le stimulus s'éteignait et le stimulus suivant était présenté 500 ms plus tard. Il était demandé au sujet de répondre aussi rapidement et aussi précisément que possible. Le seuil de force de déclenchement de la réponse mécanique était de 800 grammes. Nous avons choisi un seuil de déclenchement de la réponse mécanique élevé afin de mettre en évidence plus aisément les ébauches d'erreurs (Possamaï *et al.*, 2004).

## 3. Design et procédure

Les sujets étaient confortablement assis dans un fauteuil dans une cage de Faraday insonorisée et climatisée. Ils étaient face à un écran sur lequel étaient présentés les stimuli. Il était demandé aux sujets de garder leur regard fixe sur le point de fixation. Au début d'une session expérimentale, les sujets ont réalisé un bloc d'entraînement de 129 essais pour atteindre un niveau stable de performance de TR. Puis, ils devaient réaliser 16 blocs de 129 essais chacun (soit 2064 essais par sessions expérimentales). Un bloc durait environ 2 min. Il y avait une pause d'une minute entre deux blocs et une pause de cinq minutes tous les quatre blocs. Si les sujets réalisaient plus de 10% d'erreurs au cours d'un bloc, il leur était demandé d'en commettre moins lors du bloc suivant. Le bloc d'entraînement n'a pas été pris en compte lors des analyses statistiques.

L'expérience comprenait deux sessions expérimentales différant par le niveau de relargage de dopamine au niveau cérébral (état a priori) du sujet (réf article Leyton *et al.*,

2004): Chaque participant était son propre témoin, il réalisait la tâche deux fois. Un délai d'au moins 3 jours était respecté entre les deux sessions expérimentales. Ces deux sessions expérimentales ne différaient que par le taux en phénylalanine et en tyrosine contenu dans le mélange d'acides aminés absorbé par le sujet et suivant le décours temporel suivant :

Jour précédent la session expérimentale : le sujet devait suivre un régime pauvre en protéine. Les expérimentateurs fournissaient les aliments pour cette journée afin d'être capables de contrôler les apports en protéines. Il était demandé au sujet de noter ses prises alimentaires et de ne pas consommer d'aliments en dehors de ceux fournis par les expérimentateurs. Le sujet ne devait pas boire d'alcool dans les 48 heures qui précédaient les sessions d'enregistrement.

Jour de la session expérimentale : le sujet devait être à jeun à partir de 23 :00 la veille. Le sujet était convoqué le matin à 08:45. Il était installé dans un fauteuil médical afin que soit réalisée une prise de sang simple pour doser les taux d'acides aminés circulant. Ce taux servait de référence. (Les dosages ont été réalisés à l'institut de médecine Navale de Toulon). Ensuite, à 09 :00, il lui était demandé d'absorber un mélange contenant une association d'acides aminés. Dans la condition dite *déplétion dopaminergique*, les taux de phénylalanine et de tyrosine contenus dans le mélange étaient plus faibles que ceux de la condition dite *témoin*. Le reste du mélange était exactement le même. Le mélange se présentait sous forme de poudre à dissoudre dans du jus d'orange pour une partie des acides aminés et sous forme de gélules pour les autres (12 gélules). L'effet secondaire prévisible lié à l'absorption du mélange était le vomissement.

Les enregistrements débutaient à 13:30 et se poursuivront jusqu'à 14:30 (apprentissage de la tâche et pauses comprises).

Après la fin des enregistrements, une seconde prise de sang était réalisée afin de remesurer les taux d'acides aminés.

En somme, les deux conditions de passage des participants ne différaient que par le taux de phénylalanine et de tyrosine contenue dans le mélange d'acides aminés absorbé le matin des enregistrements. La manipulation expérimentale s'est déroulée en double aveugle : L'expérimentateur et le sujet n'étaient pas informés de la teneur du mélange (témoin ou déplété). La levée de l'aveugle n'a eu lieu qu'une fois les données électrophysiologiques traitées (rejet d'artéfacts et marquage manuel des EMG).

#### **4. Enregistrements électrophysiologiques**

L'EEG, l'EMG et l'EOG ont été enregistrés.

Pour l'EEG, 64 électrodes ont été disposées selon le montage 10/20 avec CMS-DRL comme référence et terre.

Les électrodes pour l'EOG vertical et horizontal étaient respectivement en Fp1 et sous l'oeil gauche et sur les canthus externes des yeux droit et gauche.

Pour l'EMG, deux électrodes étaient collées à deux centimètres chacune environ, sur la peau de l'éminence thénar de chaque pouce en regard du *flexor pollicis brevis* (muscle impliqué dans la réponse).

#### **5. Traitement des données**

Les essais étaient classés en trois catégories : les réponses correctes, les erreurs et les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur.

##### ***d. Données chronométriques et comportementales***

Les TR de moins de 100ms ont été rejetés. Le TR a été décomposé en TPM (intervalle de temps qui sépare la présentation du stimulus du début de la bouffée EMG) et en TM (intervalle de temps qui sépare le début de l'activité EMG de la réponse mécanique) (Botwinick *et al.*, 1966).

Le taux d'erreur a été calculé en divisant le nombre d'erreurs (une erreur était définie comme une réponse mécanique c'est à dire un appui sur le bouton du côté non requis) par le nombre de réponses effectives (correctes, ébauches d'erreur et erreurs). Les omissions n'ont pas été prises en compte dans le calcul.

Les analyses de distribution et les CIAF ont été réalisées en condition contrôle congruente, contrôle incongruente, déplétion dopaminergique congruente et déplétion dopaminergique incongruente.

Les TPM et TM ont été soumis à des analyses de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur mélange d'acides aminés (contrôle/ déplétion dopaminergique) comme variables intra-sujets.

Les TR ont été analysés par une analyse de variance appariée impliquant trois variables intra-sujet : le facteur congruence (congruent/incongruent), le facteur mélange d'acides aminés (contrôle/déplétion dopaminergique) et le facteur « classe » (obtenues par vincentisation).

Les taux d'erreurs et les taux d'activations incorrectes ne suivant pas une loi normale (leur moyenne et leur variance sont liées), ils ne peuvent pas être directement testés au moyen d'une analyse de variance. La transformation arcsinus de la racine carré des taux d'erreur et d'activations incorrectes est efficace pour stabiliser les variances (Winer, 1970). Les analyses effectuées sur ces transformations comportaient un facteur congruence et un facteur mélange d'acides aminés. Pour les taux d'activations incorrectes, l'analyse comprenait en plus un facteur « classe » (obtenues lors de la réalisation des CIAF).

#### ***e. Données électrophysiologiques***

Après une session expérimentale, les données électrophysiologiques étaient filtrées numériquement (EEG : high-pass = 0.02 Hz, EMG = 10 Hz).

Les activités reliées à la repose étaient moyennées après synchronisation sur le début de l'activité EMG. Le début de l'activité EMG a été détectée par inspection visuelle de chaque essai (Hasbroucq *et al.*, 1999). Les artéfacts oculaires ont été soustraits (Gratton *et al.*, 1983). Puis, les essais, où la soustraction n'était pas satisfaisante ou contenant d'autres artéfacts, ont été rejetés sur la base d'une inspection visuelle essai par essai des enregistrements monopolaires.

La transformation laplacienne a été appliquée sur les enregistrements monopolaires après interpolation sphérique spline, avec un degré de spline égal à 3, un maximum de 15 degrés pour le polynôme de Legendre et une approximation du paramètre  $\lambda$  de 1.0e-005 (Perrin *et al.*, 1987).

Sur la base des grands moyennages après transformation Laplacienne obtenus en Cz, nous avons réalisé une mesure pic à pic de la Ne pour chaque participant, dans chaque condition (contrôle congruent, contrôle incongruent, déplétion dopaminergique congruent, déplétion dopaminergique incongruent).

Ces valeurs ont été soumises à une analyse de variance appariées (chaque sujet étant son propre témoin) un facteur congruence (congruent/incongruent) et un facteur mélange d'acides aminés (contrôle/ déplétion dopaminergique) comme variables intra-sujets.

## C. Résultats

### 1. Taux d'acides aminés plasmatiques

Les analyses de variances des taux d'acides aminés comprenaient, comme facteurs intra-sujets, la date du prélèvement (matin ou après ingestion du mélange) et la nature du régime (avec ou sans phénylalanine/tyrosine) (Tableau 9).

Acide Aminé	Taux du matin	Taux après mélange
Phénylalanine ( $\mu\text{mol/l}$ ) Contrôle	60,3 $\pm$ 3,2	106,8 $\pm$ 6,1*
Phénylalanine ( $\mu\text{mol/l}$ ) Déplété	59,8 $\pm$ 3,5	17,4 $\pm$ 3,6*
Tyrosine ( $\mu\text{mol/l}$ ) Contrôle	74,4 $\pm$ 4,1	272,7 $\pm$ 10,8*
Tyrosine ( $\mu\text{mol/l}$ ) Déplété	71,7 $\pm$ 4,4	20,5 $\pm$ 4,4*

Tableau 9 : Concentrations plasmatiques de phénylalanine et tyrosine avant et 5 heures après l'absorption du mélange,

\*  $p < 0,001$

Phénylalanine : on montrait un effet simple de la nature du régime ( $F(1, 11) = 37,49$ ,  $p < 0,001$ ) mais pas d'effet de la date du prélèvement ( $F < 1$ ). On montrait par contre, une interaction entre ces deux facteurs ( $F(1, 11) = 119,81$ ,  $p < 0,001$ ) qui révélait un effet du régime sur le prélèvement réalisé après ingestion du mélange ( $F(1, 11) = 65,84$ ,  $p < 0,001$ ) mais pas sur le prélèvement du matin ( $F < 1$ ).

Tyrosine : on montrait un effet simple de la nature du régime ( $F(1, 11) = 68,91$ ,  $p < 0,001$ ) et de la date du prélèvement ( $F(1, 11) = 17,95$ ,  $p < 0,001$ ). On montrait par contre, une interaction entre ces deux facteurs ( $F(1, 11) = 68,83$ ,  $p < 0,001$ ) qui révélait un effet du régime sur le prélèvement réalisé après ingestion du mélange ( $F(1, 11) = 71,16$ ,  $p < 0,001$ ) mais pas sur le prélèvement du matin ( $F < 1$ ).

En somme, les taux de tyrosine et de phénylalanine étaient stables le matin entre les deux sessions et on observait une baisse des taux de phénylalanine et de tyrosine après la prise du mélange appauvri en ces acides aminés sur le prélèvement 5 heures plus tard.

## 2. Résultats comportementaux

### a. TR des réponses correctes

Comme attendu, les TR étaient plus longs lors des associations stimulus-réponse incongruentes (406 ms) que lors des associations congruentes (392 ms) ( $F(1, 11) = 97,31, p < 0,001$ ). Par contre, les TR n'étaient pas statistiquement plus longs en condition déplétion (400 ms) qu'en condition témoin (397 ms) ( $F < 1$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre l'effet de congruence et la nature du régime ( $F < 1$ ).

#### Vincentisations et courbes delta

L'analyse de variance a permis de retrouver un effet simple de congruence ( $F(1, 11) = 59,66, p < 0,001$ ) et un effet simple de la classe ( $F(1, 11) = 278, 58, p < 0,001$ ). On n'a pas retrouvé d'effet simple du régime ( $F < 1$ ). Aucune interaction de première ou second ordre n'était significative (toutes :  $F < 1$ ).

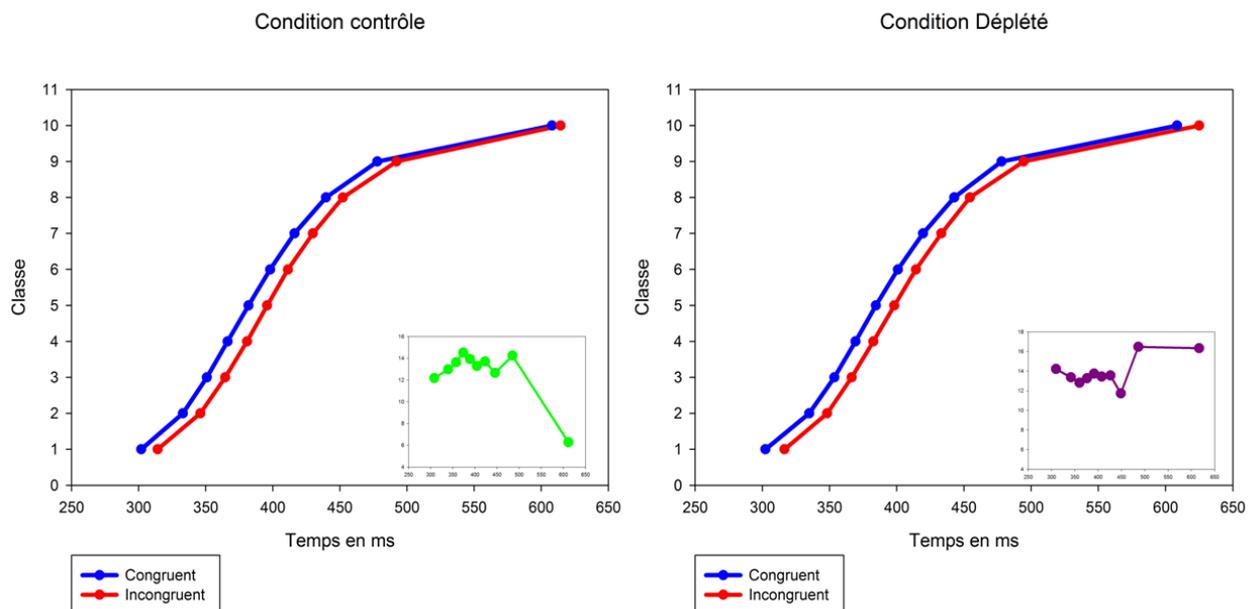


Figure 50 : Analyses de distribution, en bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en insert, les courbes delta. A gauche, la condition contrôlée ; A droite : la condition déplétion dopmainergique.

### **b. Temps pré moteur (TPM) des réponses correctes**

Comme attendu, on a retrouvé un effet de congruence sur les TPM (figure 51), (266 ms en condition congruente et 281 ms en condition incongruente ( $F(1, 11) = 72,16, p < 0,001$ )). On ne retrouvait pas d'effet simple du régime (Témoin = 273 ms ; Déplétion = 274 ms ;  $F < 1$ ), on n'observait pas non plus d'interaction entre l'effet de congruence et l'effet du régime ( $F < 1$ ).

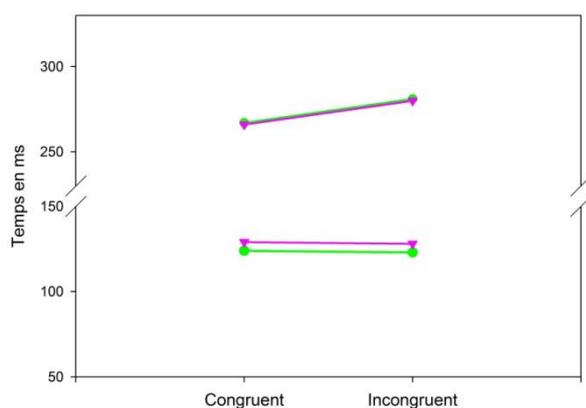


Figure 51 : en rose la condition déplétion dopaminergique, en vert, la condition contrôle, en abscisse, congruent et incongruent, en ordonnée, le temps en ms En haut : TPM ; En bas : TM.

### **c. Temps moteur (TM) des réponses correctes**

Conformément aux études antérieures, on n'a pas mis en évidence d'effet simple de la congruence (126 ms en condition congruente et 125 ms en condition incongruente ( $F < 1$ )). En condition déplétion le TM était de 128 ms contre 124 ms en condition témoin (figure 51), cette différence n'était pas statistiquement fiable ( $F(1, 11) = 1,13, p = 0,31$ ). Les facteurs congruence et régime n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

### **d. Taux d'erreurs**

On montrait une tendance à l'effet de congruence (congruent: 5,79 %, incongruent: 7,28%,  $F(1, 11) = 3,63, p = 0,08$ ) mais pas d'effet simple du régime (condition témoin: 6,62%, condition déplétion : 6,45 %,  $F(1, 11) < 1$ ). On ne montrait pas d'interaction entre les facteurs congruence et régime ( $F(1, 11) < 1$ ).

**e. Taux d'activations incorrectes (AI)**

L'augmentation du taux d'AI en condition incongruente (36,45%) par rapport à la condition congruente (29,36%) était statistiquement significative ( $F(1, 11) = 18,33, p < 0,01$ ). Par contre, on ne retrouvait pas d'effet simple du régime (témoin : 33,27%, déplétion : 32,54%,  $F < 1$ ).

Fonctions conditionnelles d'activations incorrectes (conditional incorrect activation functions :CIAF)

On trouvait une interaction entre l'effet de la classe et l'effet de congruence ( $F(4, 44) = 39,44, p < 0,001$ ): l'effet de congruence observé pour la première classe (TR les plus courts) diminuait et même disparaissait au fur et à mesure que les TR s'allongeaient et cet effet était même inversé pour les TR les plus longs.

	<b>Incongruent- congruent</b>	<b>F (1, 11)</b>	<b>p</b>
Classe 1	28,57%	60,86	< 0,001
Classe 2	11,88 %	9,1	< 0,01
Classe 3	0,91%	< 1	
Classe 4	-2,78%	2,71	0,12
Classe 5	-2,30%	5,12	< 0,05

Tableau 10 : Différence entre les taux d'AI incongruents et les taux d'AI congruents, par classe

L'analyse de variance ne montrait pas d'interaction de premier ou de second ordre ( $F < 1$ ).

## CIAF

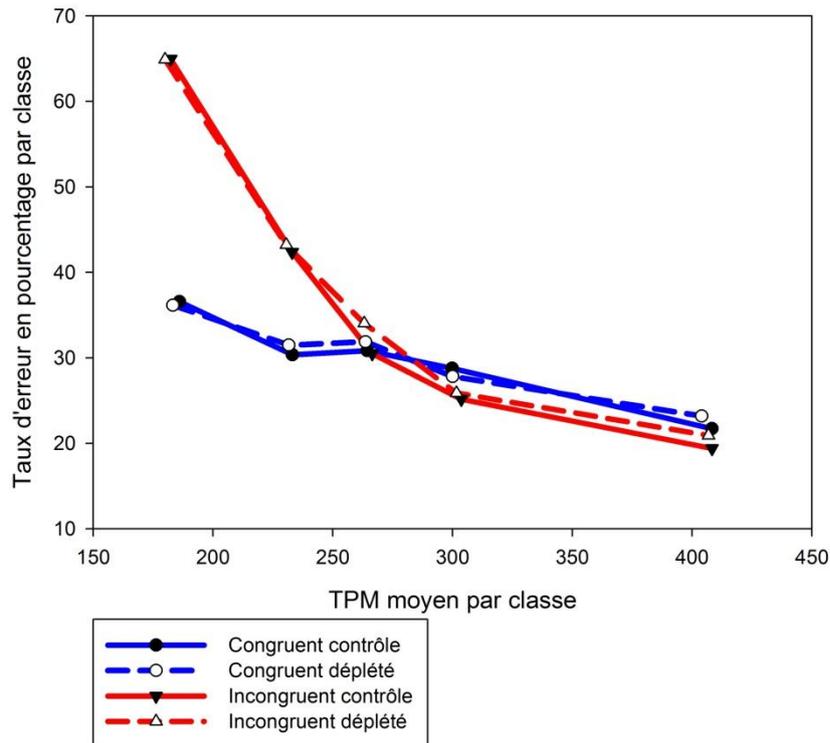


Figure 52 : *Conditional incorrect activation function*, représentation des taux d'AI en fonction des TPM. En abscisse, les TPM moyens par classe, en ordonnée, les taux d'AI par classe.

### ***f. Ralentissement post-erreur***

Comme attendu, les TR des réponses correctes qui suivaient une erreur (438 ms) étaient en moyenne plus longs que les TR (figure 53) des réponses correctes qui une réponse correcte (396 ms) ( $F(1, 11) = 45,34, p < 0,001$ ). On retrouvait un effet simple de congruence (congruent = 409 ms, incongruent = 425 ms,  $F(1, 11) = 54,78, p < 0,001$ ) mais pas d'effet simple du régime ( $F < 1$ ). De plus, on ne mettait pas en évidence d'interaction entre la nature de l'essai correct (post erreur ou post correct) et l'effet du régime ( $F < 1$ ) ce qui signifie que la taille de l'effet du ralentissement post erreur n'était pas statistiquement différent en fonction du régime reçu (témoin = 42 ms, déplétion = 42 ms).

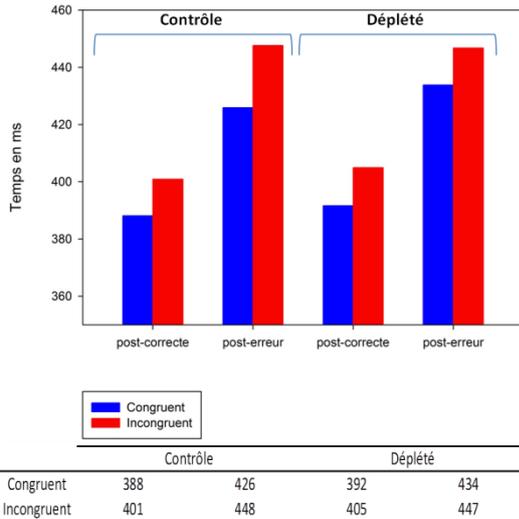


Figure 53 : Ralentissement post erreur : En bleu : les TR des essais congruent, en rouge : les TR des essais incongruents, à gauche la condition contrôle, à droite, la condition déplétion dopaminergique.

### g. Effet Gratton

Comme attendu, on a trouvé un effet simple de l'effet de congruence à l'essai n (essai en cours) : les TR étaient plus longs en condition incongruente (420 ms) qu'en condition congruente (407 ms) ( $F(1, 11) = 41,72, p < 0,001$ ). On ne retrouvait pas d'effet simple du régime ( $F < 1$ ). L'interaction de premier ordre entre l'effet de congruence à l'essai n et l'effet de congruence à l'essai n-1 était la seule interaction statistiquement significative ( $F(1, 11) = 35,66, p < 0,001$ ). Cette interaction révélait qu'après un essai congruent l'effet de compatibilité persistait : le TR des cC était plus court (398 ms) que le TR cI (428 ms). La taille de cet effet de congruence était plus grande que l'effet de congruence global (cI-cC = 30 ms contre 13 ms de façon globale,  $F(1, 11) = 53,68, p < 0,001$ ). Par contre, après un essai incongruent on ne retrouvait plus d'effet de congruence (TR des iC = 428 ms, TR des iI = 411 ms,  $F(1, 11) = 2,47, p = 0,12$ ).

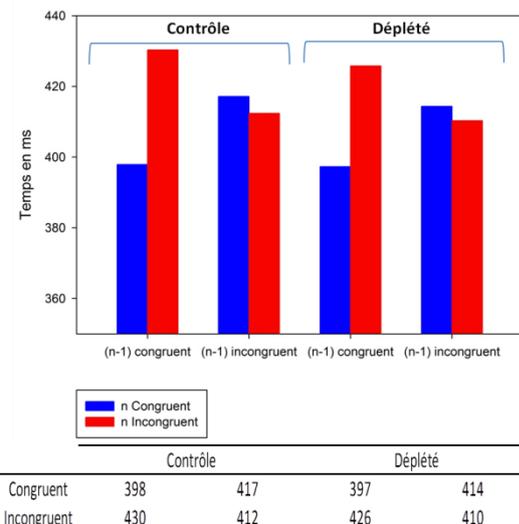


Figure 54 : Effet Gratton : à gauche la condition contrôle, à droite, la condition déplétion dopaminergique. Les TR des essais n sont représentés en fonction de la nature congruente ou incongruente de l'essai qui précède (n-1).

### 3. Electrophysiologie

#### a. Amplitude de la Ne (Cz)

Dans le cas des réponses correctes, l'amplitude de la Ne n'était affectée ni par le régime ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1,11) = 1,95$  ;  $p = 0,19$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre les facteurs congruence et état de vigilance ( $F < 1$ ).

De même dans le cas des erreurs, l'amplitude de la Ne n'était affectée ni par le régime ( $F(1, 11) = 2,15$ ,  $p = 0,17$ ) ni par l'effet de congruence ( $F < 1$ ). L'analyse de variance ne révélait pas d'interaction entre les facteurs congruence et état de vigilance ( $F < 1$ ).

Pour étudier la sensibilité du système superviseur (figure 55 et 56), on a introduit le facteur « nature de l'essai » (correcte ou erronée) dans l'analyse de variance. Cette analyse ne montrait qu'un effet simple de la nature de l'essai ( $F(1,11) = 6,95$  ;  $p < 0,05$ ) : la Ne des erreurs était en moyenne plus grande que la Ne des réponses correctes. Aucun autre effet n'était statistiquement significatif (traitement :  $F(1,11) = 1,78$  ;  $p = 0,21$  ; congruence :  $F < 1$ ) ni aucune interaction entre les différents facteurs. La sensibilité du système superviseur n'était pas sensible à la déplétion dopaminergique.

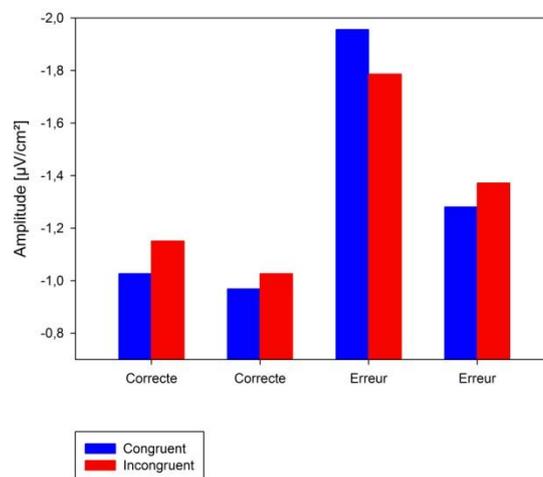


Figure 55 : Représentation des amplitudes des Ne, En bleu : condition congruente, en rouge : condition incongruente ; à gauche, l'amplitude de la Ne des réponses correctes, à droite, l'amplitude de la Ne des erreurs

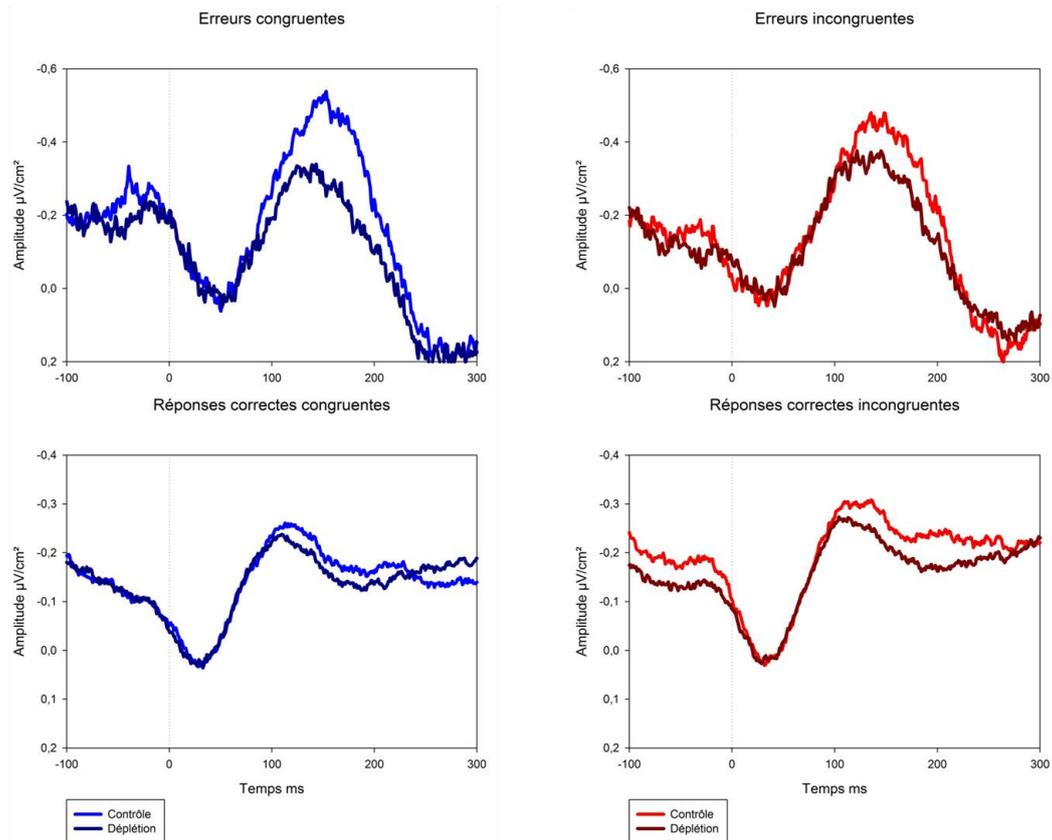


Figure 56 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps, en abscisse : le temps en ms) au dessus de Cz : Ne des erreurs en haut et Ne des correctes en bas. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition déplétion dopaminergique

### **a. Pente de la N-40 (FCz) ; fenêtre [-100ms ; -50 ms]**

On retrouvait un effet simple de la congruence, avec une pente plus raide en condition incongruente qu'en condition congruente ( $F(1, 11) = 7,22, p < 0,05$ ). On a pu également mettre en évidence un effet simple du régime avec une pente moins raide en condition déplétion qu'en condition contrôle ( $F(1, 11) = 6,09, p < 0,05$ ). Les facteurs congruence et régime n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

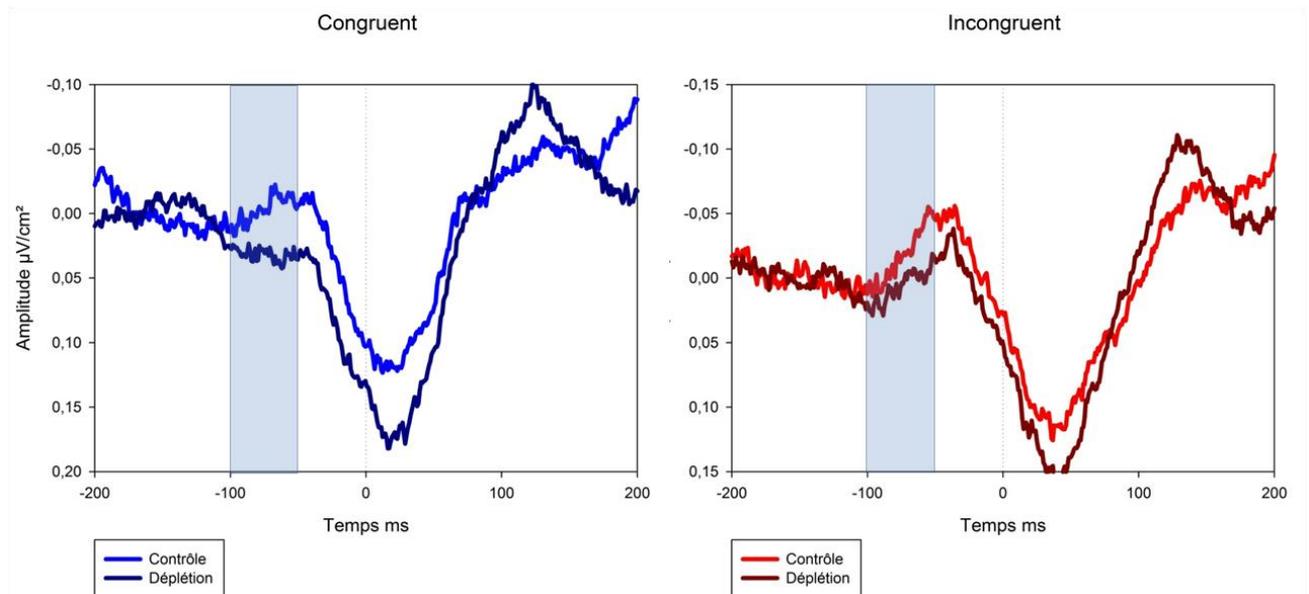


Figure 57 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps) au dessus de FCz : N-40, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition déplétion dopaminergique. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

**a. Pentés des ondes « activation/inhibition » (C3, C4) ; fenêtre [-60ms ; 0 ms]**

En regard de C3, la pente de l'onde activation, n'était affectée ni par le régime ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 2,49, p = 0,14$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

En regard de C4, la pente de l'onde inhibition, n'était affectée ni par le régime ( $F < 1$ ) ni par l'effet de congruence ( $F(1, 11) = 1,26, p = 0,28$ ). Les deux facteurs n'interagissaient pas ( $F < 1$ ).

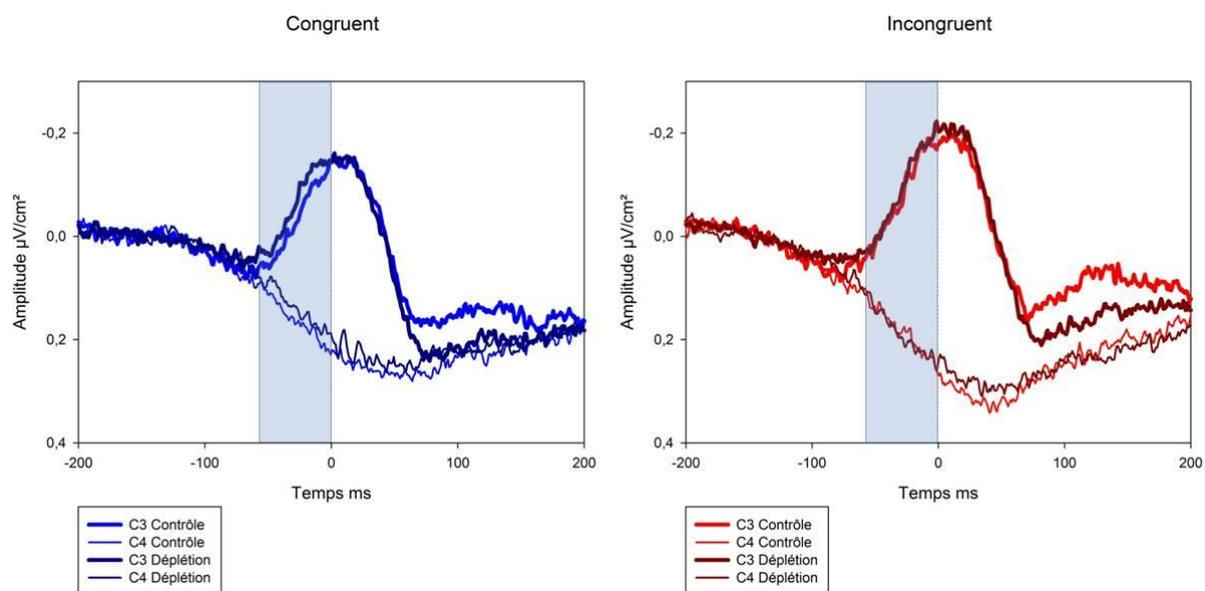


Figure 58 : Activités EEG moyennées après transformation laplacienne (ordonnée en  $\mu\text{V}/\text{cm}^2$ ), synchronisées sur le début de la variation de force (zéro du temps) au dessus de du cortex moteur controlatéral à la réponse : traits épais ; au dessus de du cortex moteur ipsilatéral à la réponse : traits fins, en abscisse le temps en ms. En bleu la condition congruente, en rouge la condition incongruente, en clair : la condition contrôle ; en foncé : la condition déplétion dopaminergique. La zone sombre correspond à la fenêtre de mesure de la pente.

## D. Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer l'influence du système dopaminergique sur le contrôle de l'erreur. Pour cela, nous avons produit une déplétion dopaminergique chez des sujets sains à qui ont demandé de réaliser une tâche de Simon. La déplétion dopaminergique était induite par une déplétion aigue en phénylalanine et en tyrosine, précurseurs de la dopamine. Les dosages sanguins des taux de phénylalanine et de tyrosine réalisés le matin et après l'ingestion du mélange ont permis de contrôler que les conditions expérimentales étaient conformes à celles attendues lors d'une déplétion aigue en phénylalanine et en tyrosine (DAPT)<sup>16</sup> (Leyton *et al.*, 2004). D'après les critères établis par Leyton *et al.* (2004), la diminution du niveau de libération striatale de dopamine était donc d'au moins 30%.

Plusieurs études menées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Falkenstein *et al.*, 2001 ; Ito et Kitagawa, 2006 ; Stemmer *et al.*, 2007), ont montré une

<sup>16</sup> Acute phenylalanine /tyrosine depletion = APTD

altération de la performance avec un allongement des temps de réaction (TR) et/ou des taux d'erreurs. En revanche, une étude menée chez les Parkinsoniens (Willemsen *et al.*, 2008) et des études où l'activité dopaminergique était modulée chez le sujet sain (augmentation de l'activité dopaminergique par les amphétamines, agoniste indirect dopaminergique<sup>17</sup> (de Bruijn *et al.*, 2004) ou diminution de l'activité dopaminergique par l'halopéridol, antagoniste des récepteurs D2 (de Bruijn *et al.*, 2006 ; Zirnheld *et al.*, 2004), n'ont pas montré d'effets sur la performance. Bien que la cinétique de la dégénérescence chez l'homme n'est pas aisément exploitable, on estime que les premiers symptômes de la maladie de Parkinson n'apparaissent qu'après une dégénérescence de 70 à 80 % des terminaisons dopaminergiques projetant dans le striatum (Bernheimer *et al.*, 1973; Riederer and Wuketich, 1976). Cette dégénérescence est d'installation progressive et irréversible (actuellement), c'est à dire chronique. Les études menées chez le sujet sain entraîne une déplétion dopaminergique au contraire d'installation rapide et réversible c'est à dire aiguë et beaucoup plus faible quantitativement : au cours de notre étude, la déplétion dopaminergique de l'ordre de 30%. Nous n'avons pas montré comme de Bruijn *et al.* (2004, 2006) de dégradation de la performance (pas d'allongement des TR -ni du temps prémoteur, (TPM) ni du temps moteur (TM), en effet, comme les TPM et TM peuvent varier en sens inverse (Allain *et al.*, 2004a), on aurait pu observer une fonction d'échange entre les deux- et les taux d'erreurs étaient stables). On peut donc supposer que la déplétion dopaminergique provoquée chez les sujets sains, n'était pas suffisante pour produire les effets observés chez les sujets parkinsoniens.

### *Contrôle proactif*

Comme attendu, en situation incongruente les TR étaient plus longs et les taux d'erreurs plus élevés qu'en situation congruente mais nous n'avons pas trouvé de modulation de l'effet de congruence en condition de déplétion dopaminergique par rapport à la condition contrôle. Les études menées chez les sujets sains (de Bruijn *et al.*, 2004, 2006) ne montraient pas de modulation de l'effet de congruence au cours d'une tâche d'Eriksen (Eriksen et Eriksen, 1974). Par contre, les patients parkinsoniens montraient une augmentation de la taille de l'effet de congruence (Praagstra et Plat, 2001 ; Schmiedt-Fehr *et al.*, 2007) par rapport aux sujets contrôles. Si Wylie *et al.* n'ont pas trouvé de différence de l'effet de congruence moyen entre patients parkinsoniens et contrôles, ils ont montré une persistance de l'effet de

---

<sup>17</sup> les amphétamines sont recapturées comme un neuromédiateur, et entraînent la libération de dopamine par un phénomène de transport inverse.

congruence pour les TR les plus longs ce qui se manifeste par des courbes delta moins pentues pour les TR les plus longs. Cette augmentation de la taille de l'effet de congruence pour les TR les plus longs chez le malade parkinsonien appuyait, selon Wylie *et al.* (2010) l'idée selon laquelle la déplétion striatale dopaminergique affectait le contrôle de l'erreur proactif. Dans notre étude, si les analyses de distribution et les CIAF ont montré les effets classiquement observés lors d'une tâche de Simon (diminution de la taille de l'effet de congruence quand les TR s'allongent et plus grand nombre d'activations incorrectes en situation incongruente quand les TR sont courts), la déplétion dopaminergique réalisée n'a eu aucun impact sur ces indices du contrôle proactif en ligne.

Les effets séquentiels type ralentissement post-erreur et effet Gratton (modulation de la congruence à l'essai n en fonction de la congruence de l'essai n-1) étaient retrouvés mais eux non plus n'étaient pas affectés par la déplétion dopaminergique induite par DAPT alors que chez les patients parkinsoniens, la congruence à l'essai n-1 n'influence plus la congruence à l'essai n (Praamstra et Platt, 2001), ce qui veut dire que le contrôle proactif hors ligne est aussi affecté chez les patients parkinsoniens.

En somme, le contrôle proactif en ligne et hors ligne est affecté chez les patients parkinsoniens (Wylie *et al.*, 2010 ; Praamstra et Platt, 2001) mais il n'est pas affecté lors de la déplétion dopaminergique induite chez nos sujets. On peut supposer que la taille de la déplétion dopaminergique n'était pas suffisante pour mettre en évidence une altération du contrôle proactif.

Une explication alternative peut être proposée grâce à une étude récente menée chez le rat (Courtière *et al.*, 2012). Cette étude montrait qu'une déplétion dopaminergique obtenue par lésion striatale, n'affectait pas l'effet de congruence dans les deux semaines qui suivaient la chirurgie (c'est à dire en période aigue post-opératoire) mais affectait l'effet de la période préparatoire (période qui sépare un signal préparatoire d'un stimulus) sur la performance. L'effet de la période préparatoire sur la performance est lié à la préparation motrice. La préparation motrice, comme le contrôle de l'erreur, fait partie des fonctions exécutives. Les effets primitifs de la lésion striatale, se manifestaient donc par une altération de la préparation motrice. Cette perte de bénéfice de la période préparatoire sur la performance est associée au déficit moteur induit par la lésion et mime d'une certaine façon l'akinésie parkinsonienne : la difficulté d'initier le mouvement ne permet pas de bénéficier de la période préparatoire pour justement initier ce mouvement.

Si après plusieurs semaines l'effet de la période préparatoire se réinstallait, indiquant une récupération des symptômes moteurs causés par la lésion et une restauration d'une partie

des fonctions exécutives ; en parallèle, l'effet de congruence augmentait progressivement, chez les animaux lésés. Cela suggère, qu'à l'inverse des symptômes moteurs induits par la lésion qui sont primitifs, l'augmentation de l'effet de congruence, décrits chez les patients parkinsoniens ((Praagstra et Plat, 2001 ; Schmiedt-Fehr *et al.*, 2007), pourrait ne pas être dû à un effet primitif de la déplétion dopaminergique nigrostriatale mais plutôt refléter des adaptations compensatoires. Dans ce cas, si les effets de la déplétion dopaminergique, sur le contrôle de l'erreur proactif en ligne, ne sont pas des effets primitifs mais des effets compensatoires, on comprend pourquoi, la déplétion dopaminergique aigue chez le sujet sain n'a pas d'effet sur le contrôle proactif en ligne de l'erreur. La récupération progressive d'une partie des fonctions exécutives (préparation motrice) se fait aux dépens d'une autre partie des fonctions exécutives (le contrôle de l'erreur). En somme, l'absence d'effets comportementaux au cours d'une déplétion dopaminergique chez le sujet sain peut s'expliquer soit par une diminution trop faible de l'activité dopaminergique et/ou par une diminution trop aigüe de l'activité dopaminergique, ce qui veut dire que les mécanismes compensatoires n'ont pas eu le temps de se mettre en place.

### *Contrôle réactif*

Au niveau électrophysiologique, on n'a pas mis en évidence de différence d'amplitude de la Ne des erreurs et des correctes, après déplétion dopaminergique.

Selon la théorie de Holroyd et Coles (2002), les réponses erronées ou les feedbacks négatifs induisent une chute de la décharge des cellules dopamine, laquelle est transmise au cortex cingulaire antérieur où la baisse du niveau de dopamine désinhibe les dendrites apicales des neurones moteurs et ainsi, génère la Ne. Dans la continuité de cette théorie, la plupart des études menées chez les parkinsoniens montrent une baisse de l'amplitude de la Ne par rapport aux sujets contrôles (Falkenstein *et al.*, 2001; Ito et Kitagawa, 2006 ; Stemmer *et al.*, 2007 ; Willemsen *et al.*, 2008). Les études menées chez les sujets sains chez qui on module l'activité dopaminergique par voie pharmacologique, (de Bruijn *et al.*, 2004, 2006 ; Zirnheld *et al.*, 2004) montraient qu'une augmentation de l'activité dopaminergique (2004), obtenue grâce aux amphétamines, augmentait l'amplitude de la Ne alors qu'une baisse de l'activité dopaminergique, obtenue par la prise d'halopéridol, diminuait l'amplitude de la Ne ( Zirnheld *et al.*, 2004 ; de Bruijn *et al.*, 2006). Ces études chez les malades parkinsoniens et chez les sujets sains appuyaient l'hypothèse d'Holroyd et Coles (2002) selon laquelle la Ne était générée via le système dopaminergique mésencéphalique.

L'absence d'effet que nous rapportons sur l'amplitude des Ne des erreurs et des réponses correctes, peut *a priori*, difficilement être imputée à diminution trop faible de l'activité dopaminergique puisque la diminution de la taille de la Ne est retrouvée chez des sujets sains après la prise d'Halopéridol et une augmentation de l'amplitude est retrouvée chez les sujets sains après la prise d'amphétamine. Cependant, on ne peut pas exclure que les effets rapportés sur l'amplitude de la Ne après ces manipulations pharmacologiques, ne soient pas spécifiques de l'activité du système dopaminergique : en effet, les amphétamines ont une action noradrénergique associée à l'action dopaminergique et l'halopéridol, bien que décrit comme spécifique des récepteurs dopaminergiques, présente des effets secondaires de type anticholinergiques (revue prescrire, 2011) et une activité antihistaminique (Zirnheld *et al.*, 2004). L'avantage de réaliser une déplétion dopaminergique par la méthode de DAPT est de produire une déplétion pure de dopamine puisqu'en privant spécifiquement les sujets des précurseurs de la dopamine, on n'est pas supposé affecter d'autres systèmes comme le font les médicaments qui affectent l'activité dopaminergique. On peut donc penser, que ces effets observés sur la Ne sont en fait les effets compensatoires évoqués lors de l'expérience de Courtière *et al.* (2012).

### *Traitement de l'information*

On s'est intéressé à la N-40, marqueur électrophysiologique de la sélection de la réponse au cours de la chaîne de traitement de l'information sensori-motrice. La N-40 est un potentiel évoqué phasique, de polarité négative et qui après transformation Laplacienne, culmine environ 40 ms avant le début de la bouffée EMG du muscle impliqué dans la production de la réponse (Vidal *et al.*, 2003). Comme attendu en situation de TR de choix, une N-40 a été retrouvée. Sa pente d'activation était sensible à l'effet de congruence (elle était plus raide en situation incongruente que en situation congruente). De plus, on a montré que la pente de la N-40 était moins raide en condition de déplétion dopaminergique qu'en condition contrôle.

Il est probable que la N-40 soit principalement générée par les aires motrices supplémentaires (AMS). Cette idée semble confortée par la solution sLORETA (Pascual-Marqui, 2002) obtenue pour le grand moyennage (figure). Toutefois, on ne peut pas exclure, en l'état actuel des connaissances, que le cortex cingulaire antérieur, situé juste en dessous des AMS, contribue également à la N-40.

Les différentes boucles du circuit cortico-striato-pallido-thalamo-cortical (Albin *et al.*, 1989), relie le striatum aux cortex moteurs et aux AMS. On comprend bien alors pourquoi la diminution de la libération de la dopamine par le striatum est associée à une diminution de l'activité de la N-40. La N-40 semble être un marqueur sensible de la déplétion dopaminergique, même de faible intensité, car elle est le seul indice affecté par la DATP.

Ainsi, si au cours de cette expérimentation, on ne retrouve pas les effets décrits chez les patients parkinsonniens (au niveau comportemental et électrophysiologique) du fait d'une déplétion dopaminergique trop faible et/ou du fait d'effets compensatoires qui n'ont pas eu le temps de se mettre en place, à l'inverse, on pourrait utiliser la N-40 comme marqueur précoce d'une déplétion dopaminergique chez des patients susceptibles de développer une maladie de parkinson à un stade infra-clinique. En particulier, l'étude de la N-40 pourrait être pertinente chez les patients qui présentent des troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM sleep behavior disorder) qui est un des plus importants facteurs prédictifs de la maladie de Parkinson (Ylikoski et Partinen, 2012).

## DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

I.	Conformité des données avec la littérature .....	152
A.	Données comportementales .....	152
1.	Effet Simon .....	152
2.	Effets séquentiels .....	153
B.	Données électrophysiologiques .....	153
C.	Baisse de vigilance et somnolence .....	154
II.	Apport de l'étude du contrôle de l'erreur à la compréhension des systèmes de l'éveil .	156
A.	Pourquoi étudier le contrôle de l'erreur en plus de la chaîne de traitement de l'information ?.....	156
B.	Apport de l'étude du contrôle de l'erreur .....	158
1.	Contrôle de l'erreur proactif .....	158
1.	Contrôle réactif .....	162
2.	Conséquence sur les taux d'erreurs.....	163
C.	Les systèmes de l'éveil semblent plus spécifiques que redondants.....	164
III.	Apport de l'étude des systèmes de l'éveil à la compréhension du contrôle de l'erreur .	166
A.	Contrôle proactif / réactif .....	166
B.	Contrôle proactif en ligne /hors ligne .....	167
C.	Contrôle de l'erreur réactif et Ne.....	168
D.	Baisse de vigilance et N-40, fonction d'échange entre le contrôle de l'erreur proactif et réactif.....	169

Dans l'introduction, nous avons vu que, pour être efficace, le système nerveux doit tenir compte des variations de son environnement et des exigences des tâches dans lesquelles il est impliqué : il s'adapte au contexte. Cette flexibilité cognitive repose sur un ensemble de fonctions nécessaires au contrôle et à la réalisation de tâches nouvelles ou non automatisées que l'on désigne par « fonctions exécutives » (Damasio, 1985 ; Duncan, 1986 ; Shallice, 1982) : elles permettent le contrôle de l'erreur. Les tâches de temps de réaction (TR) de choix permettent de quantifier et d'étudier de façon détaillée l'engagement du contrôle de l'erreur dans la prévention, la détection et la correction des erreurs. On a distingué deux modes de contrôle : le contrôle proactif de l'erreur qui est mis en œuvre avant le début de l'exécution d'une erreur et le contrôle réactif qui est mis en œuvre après le début de l'exécution d'une erreur (Braver, 2012). Le contrôle réactif opère uniquement en ligne grâce à l'existence d'une supervision du traitement de l'information effectuée pendant l'essai en cours. Le contrôle proactif est, lui, impliqué dans la prévention de l'erreur. Ce contrôle s'exerce à la fois en ligne, c'est-à-dire, en cours d'essai et hors ligne, c'est-à-dire d'un essai au suivant ou d'un bloc d'essais à un autre.

Notre travail avait pour but d'étudier si les systèmes neurochimiques de l'éveil présentaient des effets redondants pour le maintien de l'éveil et des performances ou présentaient, au contraire, un certain degré de spécificité. Pour cela, nous avons choisi d'étudier les effets de la baisse de vigilance sur le contrôle de l'erreur au cours des activités sensorimotrices :

- Soit, une baisse de vigilance obtenue par un éveil prolongé, puis par voie pharmacologique (pour inhiber spécifiquement un système de l'éveil), affectait les indices du contrôle de l'erreur de la même façon, évoquant un effet redondant (comme le suggèrent Luppi *et al.*, 2011) des systèmes neurochimiques impliqués dans l'éveil ;

- Soit, les indices du contrôle de l'erreur étaient affectés de façon différente, évoquant ainsi un certain degré de spécificité de ces systèmes de l'éveil.

Pour cela, nous avons étudié les effets de la baisse de vigilance sur le contrôle de l'erreur. La baisse de vigilance a été obtenue par un éveil prolongé puis par diminution de l'activité histaminergique et enfin par déplétion dopaminergique.

Pour plus de clarté, nous désignerons l'expérience 1 par expérience « privation de sommeil », l'expérience 2 par expérience « histamine » et l'expérience 3 par expérience « dopamine ».

# I. Conformité des données avec la littérature

Avant de discuter des résultats nouveaux obtenus dans ce travail, il convient de confronter nos données avec les principaux résultats connus de la littérature.

## A. Données comportementales

L'ensemble des données résumées dans ce qui suit, montre que les sujets ont bien réalisé les tâches demandées

### 1. Effet Simon

Dans les 3 expériences, on a mis en évidence un effet Simon pour les essais corrects (essais corrects qui ne contiennent pas d'ébauches d'erreur) avec des temps de réaction (TR) plus longs et des taux d'erreurs plus élevés pour les associations stimulus-réponses incongruentes que pour les associations stimulus-réponses congruentes. Cet effet Simon observé sur les TR était sélectif du temps pré moteur (TPM) et n'affectait pas les temps moteurs (TM), conformément aux études antérieures (Burle *et al.* 2002; Hasbroucq *et al.* 2001). Il est généralement admis que le TPM reflète plutôt des processus sensoriels et centraux (Hasbroucq *et al.*, 2002) alors que le TM reflète plutôt des processus périphériques d'exécution (Hasbroucq *et al.*, 1995). La congruence stimulus-réponse affecte le processus décisionnel et elle est agité spécifiquement en amont des processus moteurs (Hasbroucq *et al.*, 2002). Il est donc cohérent de retrouver l'intégralité de l'effet de congruence au cours du TPM.

Conformément aux données de la littérature (De Jong *et al.*, 1994), pour les conditions « contrôle » des 3 expériences, les analyses de distribution montraient une diminution de l'effet Simon quand les TR s'allongeaient. Les CIAF (*conditional incorrect activation functions*) révélèrent un taux d'activations incorrectes élevé pour les TR les plus courts des essais incongruents, le profil des CIAF correspond au profil des CAF décrit par d'autres auteurs (Van Den Wildenberg *et al.*, 2010a).

## 2. Effets séquentiels

Rabbitt (1966) a montré qu'après avoir commis une erreur, les sujets ralentissent. Nous avons bien retrouvé ce ralentissement post-erreur dans nos 3 expériences.

La taille de l'effet Simon à l'essai  $n$  dépend de la congruence de l'essai ( $n-1$ ): si, après un essai congruent, l'effet Simon est augmenté par rapport à l'effet Simon moyen, après un essai incongruent, l'effet Simon diminue, voire disparaît (Gratton *et al.* 1988; Stürmer *et al.* 2002). Nous avons analysé cet effet séquentiel au cours des 3 expériences. Dans tous les cas, l'effet Simon augmentait à l'essai  $n$  quand l'essai ( $n-1$ ) était congruent. Dans l'expérience « dopamine », l'effet Simon à l'essai  $n$  disparaissait quand les essais ( $n-1$ ) étaient incongruents ; dans les expériences « privation de sommeil » et « histamine », l'effet Simon était même inversé à l'essai  $n$  quand les essais ( $n-1$ ) étaient incongruents (les TR des essais incongruents étaient en moyenne plus courts que les TR des essais congruents).

Ces effets témoignent de la mise en œuvre du contrôle proactif de l'erreur (avant l'exécution d'une erreur) hors ligne (d'un essai sur l'autre). Ce mode de contrôle était bien mis en jeu au cours des 3 expériences.

## B. Données électrophysiologiques

Pour les erreurs et pour les réponses correctes des 3 expériences, une Ne s'est manifestée. Elle témoigne de la mise en œuvre d'un contrôle réactif de l'erreur (après l'exécution d'une erreur) au niveau central. Conformément à la littérature, dans ce type de conditions expérimentales (Bartholow *et al.*, 2005 ; Allain *et al.*, 2004b ; Falkenstein *et al.*, 2001 ; Vidal *et al.*, 2000), l'amplitude de la Ne des erreurs était plus grande que l'amplitude de la Ne des réponses correctes. Lorsque les potentiels évoqués étaient synchronisés sur le début de la bouffée EMG<sup>18</sup>, une Ne était également retrouvée pour les ébauches d'erreurs. Elle avait une amplitude intermédiaire entre l'amplitude de la Ne des erreurs et l'amplitude de la Ne des réponses correctes.

Bien que les stimuli aient été identiques au cours des expériences « privation de sommeil » et « histamine », la taille de la Ne des erreurs et des réponses correctes était différentes en condition contrôle et placebo. Cette différence d'amplitude pouvait s'expliquer

---

<sup>18</sup> Au cours de l'expérience « privation de sommeil » les potentiels évoqués ont été synchronisés sur le début de la bouffée EMG alors qu'au cours des expériences « histamine » et « dopamine », les potentiels évoqués ont été synchronisés sur le début de la variation de la force.

par la différence de force nécessaire pour déclencher l'appui entre les deux expériences. En effet, dans l'expérience « privation de sommeil » la force est faible et dans l'expérience « histamine » la force est forte, or, au cours de son travail de thèse, Meckler (2010) a montré que l'amplitude de la Ne des erreurs étaient plus petite dans les situations de force forte que dans les situations de force faible. A l'inverse, la Ne des réponses correctes est plus grande dans les situations de force forte que dans les situations de force faible, ce qu'on retrouve en comparant les conditions contrôle et placebo de ces deux expériences.

Après transformation laplacienne, conformément à la littérature concernant les tâches de TR de choix bimanuel (Vidal *et al.*, 2003 ; Vidal *et al.*, 2011), pour les réponses correctes, un profil de négativité/positivité se développait à l'aplomb des aires sensorimotrices primaires contro et ipsilatérales (à la main qui répond) respectivement. Ce profil correspond à un profil d'activation/inhibition des cortex moteurs primaires contro et ipsilatéraux respectivement (Burle *et al.*, 2004). Ce profil d'activation/inhibition a été mis en évidence dans les 3 expériences. Il témoigne de la mise en œuvre du contrôle proactif de l'erreur en ligne. Comme on pouvait s'y attendre, l'activation, qui reflète l'établissement de la commande motrice (Arezzo et Vaughan, 1980), était plus ample au cours des expériences « dopamine » et « histamine » où la force à produire pour déclencher l'appui était forte qu'au cours de l'expérience « privation de sommeil » où la force à produire pour déclencher l'appui était faible, (conforme aux données rapportées par Meckler 2010, dans son travail de thèse).

Une N-40 a été retrouvée avant le profil d'activation/inhibition dans les 3 expériences. En effet, dans chacune de ces expériences, un choix devait être opéré entre deux réponses possibles (Vidal *et al.*, 2011 ; Meckler *et al.*, 2011, 2013 ; Carbonnell *et al.*, sous presse). La N-40 est un indice central du processus de décision (Vidal *et al.*, 2011).

Puisqu'on retrouve les résultats principaux de la littérature, on peut légitimement considérer que nos conditions d'expérience étaient adéquates, et comparables aux conditions dans lesquelles le contrôle de l'erreur est classiquement étudié. Ceci permet d'accorder un certain crédit aux effets nouveaux que nous rapportons dans ce travail.

### **C. Baisse de vigilance et somnolence**

A la fin de chaque session expérimentale des expériences « privation de sommeil » et « histamine », les enregistrements EEG ont permis de mettre en évidence que les sujets étaient objectivement plus somnolents après une nuit de privation et après une baisse de l'activité

histaminergique qu'après une nuit de sommeil normal ou la prise du placebo.

Lors de l'expérience « privation de sommeil », les conditions du double aveugle n'étaient pas envisageables, le sujet et l'expérimentateur savaient si le sujet avait dormi ou pas. On n'attendait pas de signe de sommeil lors de la session expérimentale « contrôle ». Les enregistrements EEG après la session expérimentale montrent que seulement 2 sujets sur 12 ont présenté des signes de sommeil en condition contrôle, il s'agissait de micro-sommeils dont la durée moyenne était de 35 s.

Lors de l'expérience « histamine », nous étions en situation de double aveugle, ni le sujet ni l'expérimentateur ne connaissait la nature (placebo ou hydroxyzine) du traitement absorbé par le sujet. Les enregistrements EEG réalisés après la session expérimentale placebo montrent que 7 sujets sur 12 ont présenté des signes de sommeil dont la durée moyenne était de 102 s.

Dans ces deux expériences, le niveau de vigilance, évalué par le temps de sommeil au cours des enregistrements EEG post-enregistrement, était abaissé lors de la privation de sommeil et de la prise d'hydroxyzine. On peut noter que le niveau de vigilance en condition contrôle et placebo, tel qu'en témoigne le niveau de somnolence, n'était pas vraiment équivalent entre les deux expériences<sup>19</sup>, bien que les enregistrements aient été réalisés au même moment de la journée (on ne peut pas incriminer des effets circadiens) et que les tâches et les durées des tâches étaient les mêmes (on ne peut pas incriminer une plus grande demande de ressources). L'effet placebo est un phénomène qui peut être attribué à différents mécanismes psychobiologiques, dont l'attente d'une amélioration clinique ou le conditionnement pavlovien (Benedetti *et al.*, 2005). Dans ce cas, l'effet placebo se manifestait par une plus grande somnolence lors de l'expérience « histamine » que lors de la condition contrôle de l'expérience « privation de sommeil », car les sujets connaissaient la nature sédative du produit actif. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence de différence de durée de sommeil entre les conditions hydroxyzine et privation de sommeil<sup>20</sup>, indiquant que nous ne mettions pas en évidence de différence de niveau de vigilance entre les deux conditions de baisse de vigilance, au cours de ces 2 expériences.

---

<sup>19</sup> Test de U de Mann-Whitney :  $p=0,06$

<sup>20</sup> Test de U de Mann-Whitney :  $p=0,24$

## **II. Apport de l'étude du contrôle de l'erreur à la compréhension des systèmes de l'éveil**

### **A. Pourquoi étudier le contrôle de l'erreur en plus de la chaîne de traitement de l'information ?**

Les TR étaient allongés au cours des expériences « privation de sommeil » et « histamine ». Nous n'avons pas mis en évidence d'allongement du TR au cours de l'expérience « dopamine ». Les taux d'erreurs étaient augmentés seulement au cours de l'expérience « privation de sommeil », pour les associations stimulus-réponse incongruentes.

Après une nuit de privation de sommeil, l'allongement des TR était principalement expliqué par un allongement des TM. Après la prise d'antagonistes des récepteurs H1, l'allongement du TR pouvait également être attribué de façon préférentielle à un allongement du TM.

Au cours de l'expérience « privation de sommeil », nous avons attribué cet allongement du TM à une baisse du tonus musculaire. Selon Haas (2008), l'histamine module le tonus musculaire. L'enregistrement de la force lors de l'expérimentation « histamine » a permis d'appuyer l'hypothèse d'une baisse du tonus musculaire responsable de l'allongement du TM. En effet, au cours de l'expérience « histamine », après la prise d'hydroxyzine, on retrouvait l'allongement du TM et, en plus, la latence du pic de force était plus tardive qu'après la prise du placebo alors que l'amplitude du pic restait inchangée, indiquant que le sujet mettait effectivement plus de temps à atteindre le seuil de force nécessaire pour déclencher la réponse mécanique. La baisse de l'activité histaminergique pourrait expliquer au moins une partie de l'allongement du TM observée lors de la privation de sommeil, ce qui veut dire que la baisse de tonus musculaire évoquée lors de la privation de l'expérience « privation de sommeil » serait, du moins en partie, imputable à la baisse de l'activité histaminergique. L'effet de la baisse de vigilance induite par la privation de sommeil sur le TM était franche et, en proportion, plus importante qu'au cours de l'expérience « histamine ». Cela pourrait s'expliquer par l'association, dans le cas de la privation de sommeil, d'une baisse de l'activité orexinergique associée. En effet, le taux de décharge des neurones orexinergiques (qui stimulent à la fois l'activation corticale et le tonus musculaire) diminue largement au cours de l'éveil calme (Lee *et al.*, 2005).

## Effet de congruence et TPM

L'effet de congruence n'était affecté qu'au cours de l'expérience « privation de sommeil ». Cette augmentation de la taille de l'effet de congruence se manifestait sous la forme d'une interaction entre les effets de congruence et le niveau de vigilance sur les TPM. On ne le retrouvait pas dans l'expérience « histamine ». Les analyses de variance, réalisées sur les TPM entre les expériences « privation de sommeil » et « histamine », montraient que l'interaction entre les effets de congruence et du niveau de vigilance n'existait que dans l'expérience « privation de sommeil »<sup>21</sup>, nous permettant de conclure que cette absence d'effet n'était pas dû à un manque de puissance statistique dans l'expérience « histamine » mais bien à une absence d'effet de l'hydroxyzine sur l'effet de congruence. On pourrait tenter d'expliquer cette absence d'effet de l'hydroxyzine sur l'effet de congruence en supposant que cette modulation ne survient que pour un certain niveau de somnolence qui aurait été atteint pendant l'expérience « privation de sommeil » mais pas dans l'expérience « histamine ». On peut écarter cette interprétation car 1) les niveaux de somnolence observés dans les deux expériences étaient équivalents, 2) les doses utilisées dans cette expérience sont importantes et très efficaces puisqu'elles correspondent à celles qui sont utilisées comme prémédication dans un cadre médical. Nous montrons ici un effet observé au cours de la privation de sommeil et qui n'existe pas au cours de la baisse de l'activité histaminergique. De plus, comme nous l'avons expliqué au cours de la discussion de l'expérience « privation de sommeil », cet effet n'était pas dû à un défaut de la chaîne de traitement, mais un défaut de mise en place du contrôle proactif en ligne.

En montrant une modulation de l'effet de congruence au cours de l'expérience « privation de sommeil » et en montrant l'absence de cet effet au cours de l'expérience « histamine », on montre qu'il existe donc un certain degré de spécificité des différentes voies ascendantes. Le système histaminergique ne peut pas rendre de compte de la modulation de l'effet de congruence observée après privation de sommeil.

Il faut souligner que les effets sur la chaîne de traitement, après privation de sommeil, sont très modestes puisque le taux d'erreurs n'est augmenté qu'en condition incongruente et puisque l'allongement du TR s'explique essentiellement par un allongement du TM. Cet

---

<sup>21</sup> Interaction de deuxième ordre ( $F(1,22) = 7,47$  ;  $p < 0,05$ ) entre les facteurs expérience (privation vs histamine, échantillons indépendants), congruence et niveau de vigilance (variables appariées)

aspect robuste de la chaîne de traitement de l'information, dans sa partie centrale (comme en témoignent les effets sur le TPM), à la privation de sommeil est confirmé par les résultats décrits par Casini *et al.* (2013) montrant qu'une nuit de privation de sommeil n'affectait ni les TR ni les taux d'erreurs au cours d'une tâche de TR de choix où l'effet de congruence n'était pas manipulé. Par ailleurs, l'enregistrement de l'EMG et de la force, nous ont permis de démasquer l'effet de la privation de sommeil sur les TM et au cours de l'expérience « histamine ».

## **B. Apport de l'étude du contrôle de l'erreur**

Comme nous l'avons expliqué, la chaîne de l'information semble robuste aux effets de la baisse de vigilance. Les effets décrits sur les TR témoignent de détériorations des fonctions périphériques (comme l'indique l'effet sur les TM) alors que des fonctions centrales semblent préservées (comme l'indique l'étude des TPM). Le contrôle de l'erreur fait partie des fonctions exécutives dans lesquelles le cortex préfrontal est très impliqué (Chudasama, 2011). Par exemple, les lésions préfrontales abolissent la sensibilité de la Ne à l'erreur (Gehring et Knight, 2000). Selon l'hypothèse de Harrison et Horne (2000), « le cortex préfrontal est probablement l'aire corticale la plus active au cours de l'éveil, ... plus vulnérable au manque de sommeil » (p 246) et il semble être une des premières structure affectée par la privation de sommeil. On s'attendait donc à mettre en évidence des effets de la baisse de vigilance sur le contrôle de l'erreur.

### **1. Contrôle de l'erreur proactif**

Le contrôle de l'erreur proactif est la mise en œuvre du contrôle de l'erreur avant le début de l'exécution d'une erreur. Il peut agir au cours d'un essai (en ligne) ou avant un essai (hors ligne). Nous l'avons étudié grâce aux analyses de distributions et aux CIAF (Conditional Incorrect Activations Functions) et, au niveau électrophysiologique, grâce à l'inhibition du cortex moteur ipsilatéral.

### **a. Analyses de distribution et Conditional Incorrect Activations Functions (CIAF)**

#### Intérêt de l'enregistrement EMG

Quand l'EMG n'est pas enregistré, on ne peut pas séparer les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur des réponses correctes ne contenant pas une ébauche d'erreur. Ainsi, dans ces cas, les analyses de distribution sont réalisées avec l'ensemble des réponses correctes. Cela appelle un certain nombre de remarques :

- En conservant les réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur dans le calcul des TR moyen des réponses correctes, on augmente artificiellement la taille de l'effet de congruence. En effet, la latence de l'ébauche d'erreur représente l'intervalle de temps entre l'apparition du stimulus et le début de la bouffée EMG de l'ébauche d'erreur. L'effet Simon observé sur les latences des ébauches est « inversé » (les latences de l'ébauche d'erreur sont en moyenne plus courtes en condition incongruente qu'en condition congruente) par rapport à celui observé sur les TPM des réponses correctes qui ne contiennent pas d'ébauche d'erreur (TPM plus court en condition congruente qu'en condition incongruente). Le temps de correction représente l'intervalle de temps qui sépare le début de la bouffée EMG de l'ébauche d'erreur du début de la bouffée EMG de la réponse correcte. On observe un effet Simon « classique » (les temps de correction sont en moyenne plus longs en condition incongruente qu'en condition congruente) (Hasbroucq *et al.*, 1999).

- Les TR des réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur sont beaucoup plus longs que les réponses correctes qui ne contiennent pas d'ébauches d'erreur (Smid *et al.*, 1990, Hasbroucq *et al.*, 1999). Le nombre de réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur est plus important en condition incongruente qu'en condition congruente (Hasbroucq *et al.*, 1999). En ne séparant pas les réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur des réponses correctes qui ne contiennent pas d'ébauche d'erreur, on augmente artificiellement le TR des réponses correctes incongruentes. On augmente donc artificiellement l'effet de congruence global.

Comme les réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur présentent un effet de congruence inversé sur les latences des ébauches et qu'elles sont en moyennement plus longues que les réponses correctes qui ne contiennent pas d'ébauche d'erreur, les TR des réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur sont donc « mécaniquement » concentrés dans la fin de la distribution. En laissant ces essais on peut diminuer artificiellement la diminution de la taille de l'effet de congruence pour les TR les plus longs.

Lorsque l'on réalise les analyses de distribution des réponses correctes en écartant de la distribution les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur, on s'affranchit, *a priori*, de ce « biais ». Cependant, il faut noter que les ébauches d'erreurs telles que nous les avons décrites sont des ébauches d'erreurs identifiées sur les enregistrements EMG. On peut penser, qu'il existe un certain nombre d'essais conduisant à une réponse correcte, qui contiennent des ébauches d'erreur qui ne sont pas identifiées comme des ébauche d'erreurs du fait d'un rapport signal/bruit qui n'est pas satisfaisant. L'ébauche d'erreur est noyée dans le bruit de fond lié à l'activité tonique de base. Bien qu'on enregistre l'EMG, un certain nombre d'essais corrects contenant une petite ébauche d'erreur persiste donc certainement dans les analyses de distribution et peut contribuer à la diminution de la taille de l'effet de congruence pour les essais les plus longs. Ce nombre d'essais dépendra de la qualité du rapport signal/bruit au cours de l'EMG.

Au cours de nos 3 expériences, les réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur ont été exclues des analyses de distribution (dans la mesure où elles pouvaient être identifiées sur l'EMG).

Le deuxième intérêt d'identifier les réponses correctes qui contiennent une ébauche d'erreur est de réaliser des CIAF (*conditional incorrect activation function*) plutôt que des CAF (*conditional accuracy functions*). Les CIAF permettent d'étudier la force de la route directe : Plus le TR est court, plus la réponse fournie a de chance d'avoir été produite par l'activation de la réponse activée par la route directe. Si on ne s'intéresse aux réponses que de façon dichotomique (correctes *vs* erreurs), les réponses correctes contenant une ébauche d'erreur seront classées avec les réponses correctes alors qu'une activation incorrecte s'est produite au cours de ces réponses. En enregistrant l'EMG, on sépare les réponses en fonction de la première activation produite : activation correcte ou activation incorrecte. Réaliser la courbe du taux d'activations incorrectes (ou du taux de réponses correctes ne contenant pas d'ébauches d'erreurs) en fonction du TR (CIAF = conditional incorrect activation function) permet donc d'étudier la « force » de la route directe de façon plus précise qu'en n'étudiant que les CAF. De plus, contrairement aux CIAF, les CAF sont aveugles aux activations incorrectes qui ont été corrigées. Ainsi, une variation du taux d'erreurs obtenus dans les CAF peut être due à une variation du taux d'activations incorrectes, à une variation dans la capacité à corriger ces activations incorrectes ou aux deux à la fois.

## Analyses de distributions et CIAF

Au cours de l'expérience « privation de sommeil », on a montré que l'augmentation de la taille de l'effet de congruence, observé sur les TPM, était en fait expliquée par l'augmentation de l'effet de congruence pour les TR les plus longs, c'est-à-dire une catégorie particulière d'essais. En effet, on a montré un effet de la privation de sommeil sur les analyses de distribution : l'effet Simon diminuait moins après une nuit de privation de sommeil bien que les TR étaient plus longs. Le profil des CIAF révélait une augmentation du nombre d'activations incorrectes lors des associations stimulus-réponse incongruentes quel que soit les TR. La persistance de l'effet de congruence pour les essais les plus longs et l'absence de modification du pattern des CIAF pour les TR les plus courts nous ont amené à conclure que l'inhibition de la route directe était affectée par une nuit de privation de sommeil mais la force de la route directe n'était pas augmentée par une nuit de privation de sommeil.

Au cours de l'expérience « dopamine », ni les analyses de distribution ni les CIAF n'étaient modifiées par la déplétion dopaminergique. Les analyses des courbes delta ne montraient pas de différence entre les deux conditions expérimentales. Selon le modèle de Ridderinkhof (2002), cela indiquait qu'une altération de l'inhibition de la route directe n'était pas mise en évidence par la déplétion dopaminergique.

En somme, la capacité d'inhibition de la route directe était altérée par une nuit de privation de sommeil mais après la baisse de l'activité histaminergique et après la déplétion dopaminergique, on ne montrait pas ni la mise en place ni la capacité d'inhibition de la route directe n'étaient modifiées.

Ces résultats montrent que les effets des systèmes dopaminergique et histaminergique ne reproduisent pas les effets de la privation de sommeil sur l'inhibition de la route directe. Cet aspect plaide en faveur du caractère non redondant des systèmes activateurs de l'éveil.

### ***b. Activation/inhibition des cortex moteurs primaires***

L'activation du cortex controlatéral à la réponse à produire n'était affectée ni par la déplétion dopaminergique ni par la baisse de l'activité histaminergique ni par une nuit de privation de sommeil. L'activation témoigne de l'élaboration de la commande motrice, laquelle est émise à partir du cortex controlatéral à la main qui répond (Meynier *et al.*, 2009 ; Tandonnet *et al.*, 2003). Cela conforte l'idée de la robustesse de la chaîne de traitement à la baisse de la vigilance.

L'inhibition du cortex moteur primaire ipsilatéral à la réponse à produire est mis en jeu avant le début de l'exécution de la réponse et au cours de l'essai. Elle reflète un mécanisme de contrôle proactif de l'erreur en ligne. Comme l'activation, l'inhibition n'était pas affectée par la déplétion dopaminergique, la baisse de l'activité histaminergique ou une nuit de privation de sommeil, bien qu'il soit possible que l'inhibition soit affectée sans que le soit l'activation (Meckler *et al.*, 2010).

En somme, la déplétion dopaminergique et la baisse de l'activité histaminergique n'ont pas permis de mettre en évidence de détérioration du contrôle de l'erreur proactif en ligne. Une nuit de privation de sommeil affecte la capacité à inhiber la route directe sans affecter l'inhibition du cortex ipsilatéral à la réponse produite.

### ***c. Contrôle proactif hors-ligne***

Le contrôle proactif hors-ligne (c'est à dire mis en place avant l'essai) a été étudié grâce au ralentissement post-erreur et à l'effet Gratton (modulation de l'effet Simon en fonction de la congruence de l'essai qui précède).

Au cours des trois expériences ni le ralentissement post-erreur ni l'effet Gratton n'ont été affectés par le facteur responsable de la modulation de la vigilance soit la privation de sommeil, la déplétion dopaminergique et la baisse de l'activité histaminergique. Le contrôle proactif hors ligne semble plutôt robuste aux variations du niveau de vigilance que le contrôle proactif en ligne.

## **1. Contrôle réactif**

Le contrôle de l'erreur réactif est la mise en œuvre du contrôle de l'erreur après le début de l'exécution d'une erreur. Il ne peut agir qu'au cours d'un essai (en ligne). Nous l'avons étudié grâce à la Ne témoin central de sa mise en jeu.

L'analyse des amplitudes de la Ne des réponses correctes et de la Ne des erreurs a permis d'étudier le contrôle de l'erreur réactif pour chacune des expériences : on a ainsi étudié l'amplitude des Ne après un éveil prolongé, après une déplétion dopaminergique et après une baisse de l'activité histaminergique.

La déplétion dopaminergique n'a pas permis de mettre en évidence de diminution de l'amplitude de la Ne, ni des réponses correctes ni des erreurs. En revanche, la privation de sommeil et la baisse de l'activité histaminergique ont entraîné une diminution de

l'amplitude de la Ne des erreurs sans affecter l'amplitude de la Ne des réponses correctes, en fait dans ces deux situations, la baisse de vigilance semble avoir affecté la sensibilité du contrôle de l'erreur réactif.

Par ailleurs, la taille de l'effet de la baisse de l'activité histaminergique semblait plus faible au cours de l'expérience « histamine » qu'au cours de l'expérience « privation de sommeil ». On peut opposer le fait que la Ne était plus petite en condition contrôle au cours de l'expérience « histamine » et donc que cet effet était plus modeste. Une explication alternative est qu'au cours de la privation de sommeil la baisse d'activité d'autres neurotransmetteurs s'est conjuguée à la baisse d'activité histaminergique et à davantage altérée le contrôle de l'erreur réactif dont la Ne est le témoin.

## 2. Conséquence sur les taux d'erreurs

On peut attendre qu'une défaillance du contrôle de l'erreur se manifeste par une augmentation du taux d'erreurs.

Après une nuit de privation de sommeil, les TR étaient allongés au cours des associations stimulus-réponse congruentes et incongruentes et les taux d'erreurs étaient augmentés seulement au cours des associations stimulus-réponse incongruentes soit quand l'association stimulus réponse mettait en jeu des mécanismes plus contrôlés selon le modèle de la double route (Kornblum *et al.*, 1990). Les analyses de variance, réalisées sur les taux d'erreurs entre les expériences « privation de sommeil » et « histamine », montraient que l'interaction entre les effets de congruence et du niveau de vigilance n'existait que dans l'expérience « privation de sommeil »<sup>22</sup> nous permettant de conclure que cet absence d'effet n'était pas dû à un manque de puissance statistique dans l'expérience « histamine » mais bien à une absence d'effet de l'hydroxyzine sur l'effet sur le taux d'erreur et la taille de l'effet congruence sur le taux d'erreurs. Van Ruitenbeek *et al.* (2009) ont rapporté une augmentation du taux d'erreurs après la prise d'antagonistes des récepteurs H1. Comme nous l'avons conjecturé dans la discussion de l'expérience « histamine », le choix de la molécule pourrait expliquer cette différence entre leurs résultats et les nôtres. Ces auteurs ont utilisé de la dexchlorphénylamine (Van Ruitenbeek *et al.*, 2009), molécule qui a une affinité plus forte que l'hydroxyzine (molécule que nous avons choisie) pour les récepteurs cholinergiques. Cette baisse de l'activité cholinergique se retrouve lors de la privation de sommeil, mais aussi chez

---

<sup>22</sup> Interaction de deuxième ordre ( $F(1,22) = 6,15$  ;  $p < 0,05$ ) entre les facteurs expérience (privation vs histamine, échantillons indépendants), congruence et niveau de vigilance (variables appariées)

le patient parkinsonien (Saper *et al.*, 1991). Nous pourrions proposer cette explication pour rendre compte de l'augmentation des taux d'erreurs rapportés chez les patients parkinsoniens (Ito and Kitagawa., 2006; Stemmer *et al.*, 2007). En effet, au cours de l'expérience « dopamine », la déplétion dopaminergique était sélective car la déplétion avait été obtenue en diminuant la quantité de précurseurs disponibles à la synthèse de la dopamine (tyrosine et phénylalanine). On pourrait, d'une part, expliquer l'absence d'effet retrouvé sur les taux d'erreurs et, d'autre part, cette baisse d'activité cholinergique pourrait représenter un des remaniements secondaires que nous avons évoqué au cours de la maladie de Parkinson (Courtière *et al.*, 2012).

En montrant une augmentation du taux d'erreurs en condition incongruente au cours de l'expérience « privation de sommeil » et en montrant l'absence de cet effet au cours de l'expérience « histamine », on montre encore qu'il existe un certain degré de spécificité des différentes voies ascendantes. Le système histaminergique ne peut pas rendre de compte de l'augmentation des taux d'erreurs en condition incompatible après privation de sommeil. Pour les raisons que nous avons déjà exposées plus haut, cette absence d'effet de l'histamine ne s'explique pas par une moindre baisse de vigilance dans l'expérience « histamine ».

### **C. Les systèmes de l'éveil semblent plus spécifiques que redondants**

La privation de sommeil a permis de mettre en évidence des effets de la baisse de vigilance sur le contrôle de l'erreur proactif et le contrôle de l'erreur réactif. Nous avons pu, au cours des expériences « histamine » et « dopamine », réaliser des inhibitions sélectives de ces deux systèmes impliqués dans l'éveil par deux modes d'action différent : pour l'expérience « histamine » nous avons inhibé l'activité d'un récepteur (H1R) dont on savait que son inhibition altérerait le niveau de vigilance (Theunissen *et al.*, 2004 ; Verster *et al.*, 2003 ) ; pour l'expérience « dopamine », nous avons diminué la quantité de dopamine disponible en diminuant la quantité de précurseurs nécessaire à sa synthèse (tyrosine et phénylalanine). On a ainsi pu montrer un certain nombre d'effets de la privation de sommeil sur le contrôle de l'erreur que nous ne retrouvions pas après une baisse de vigilance par voies pharmacologique :

1) Les effets sur le contrôle de l'erreur de la baisse de l'activité histaminergique et de la déplétion dopaminergique, n'étaient pas ceux retrouvés après une nuit de privation de

sommeil. Si la baisse de l'activité histaminergique a mis en évidence un effet sur le contrôle de l'erreur décrit au cours de la privation de sommeil (effet sur la Ne), la déplétion dopaminergique n'a pas permis de mettre en évidence d'effet sur le contrôle de l'erreur.

2) L'augmentation du taux d'erreur après une nuit de privation de sommeil pour les associations stimulus-réponse incongruentes, était absente après la baisse de l'activité histaminergique.

3) L'augmentation de l'effet de congruence décrit sur les TPM après une nuit de privation de sommeil, était absente après la baisse l'activité histaminergique<sup>23</sup>.

4) Au cours de l'expérience « privation de sommeil », nous avons montré que l'effet de congruence persistait pour les TR les plus longs, alors qu'au cours des expériences dopamine et histamine, nous n'avons pas montré d'effet sur les analyses de distributions. En somme, si les effets observés lors de la privation de sommeil ne sont pas retrouvés après la baisse de l'activité histaminergique, cela implique que ces effets sont imputables à d'autres systèmes de l'éveil.

A l'inverse, on a mis en évidence des effets au cours de la déplétion dopaminergique que l'on ne retrouvait pas au cours de la privation de sommeil, comme la diminution de l'activité de la N-40.

En somme, l'altération de la performance décrite au cours de la privation de sommeil est différente des effets observés sur la performance par la déplétion dopaminergique et la baisse de l'activité histaminergique. Si les systèmes de l'éveil étaient redondants on aurait dû s'attendre à retrouver des effets similaires à ceux observé au cours de la privation de sommeil mais, peut-être à un niveau quantitatif plus faible. Ce n'est pas ce qu'on rapporte et cela plaide contre un effet simplement redondant des systèmes de l'éveil sur la performance.

En réalisant cette dissection de l'activité des systèmes de l'éveil sur le contrôle de l'erreur nous avons apporté des éléments qui permettent de tempérer l'idée de redondance entre les systèmes de l'éveil. Si on peut rester éveillé lorsqu'un système est défaillant, cela ne se fait pas sans conséquence sur le contrôle de l'erreur en en tout cas dans une phase aiguë. Peut-être faut-il substituer à l'idée de redondance l'idée de vicariance.

---

<sup>23</sup> On n'a pas pu pratiquer ce type d'analyse entre les expériences « privation de sommeil » et « dopamine » car les stimuli étaient différents, alors que dans les expériences « privation de sommeil » et « histamine » les stimuli étaient strictement identiques.

### **III. Apport de l'étude des systèmes de l'éveil à la compréhension du contrôle de l'erreur**

#### **A. Contrôle proactif / réactif**

Le contrôle proactif en ligne est mis en œuvre avant le début de l'exécution d'une erreur. En fonction du moment où le contrôle proactif est mis en œuvre (au cours d'un essai ou d'un essai à l'autre), on a distingué deux modes de contrôle proactif, en ligne et hors ligne. Le contrôle réactif de l'erreur est mis en œuvre après le début de l'exécution d'une erreur. Il ne peut être mis en œuvre, qu'au cours d'un essai.

Au cours de l'expérience « dopamine » on n'a pas montré d'altération du contrôle de l'erreur, ni proactif, ni réactif causée par la déplétion dopaminergique aigüe chez le sujet sain. Au cours de l'expérience « privation de sommeil », on a montré que le contrôle de l'erreur proactif et réactif était affecté par une nuit de privation de sommeil : D'une part, le contrôle proactif est affecté comme le montre l'analyse de courbes delta, indiquant que la capacité à inhiber la route directe est affectée après une privation de sommeil. D'autre part, la sensibilité du contrôle réactif est affectée et cela se manifeste par une baisse de l'amplitude de la Ne des erreurs après une privation de sommeil. En revanche, au cours de l'expérience « histamine » nous avons seulement pu montrer que le contrôle réactif était affecté, alors que nous ne montrions pas d'effets sur le contrôle proactif: la sensibilité du contrôle réactif se manifestait par une baisse de l'amplitude de la Ne des erreurs.

On a donc pu grâce à ces 3 expériences mettre en évidence une situation où ni le contrôle réactif ni le contrôle proactif n'étaient affectés, une situation où les deux étaient affectés et une situation où seul l'un des contrôles (réactif dans ce cas) était affecté. Si l'on peut faire varier l'un sans que l'autre ne soit affecté, cela suggère que les mécanismes mis en jeu ne sont pas les mêmes et peut être aussi, que les structures qui sous-tendent ces mécanismes ne sont pas les mêmes non plus. En effet, bien qu'on sache que l'inhibition du cortex moteur ipsilatéral n'est pas générée par la même structure que la Ne, ce ne sont que des indices de la mise en œuvre du contrôle de l'erreur, cela n'indique pas le contrôle de l'erreur siège au niveau de ces structures. Les contrôles proactif et réactif de l'erreur pourraient être un mécanisme commun sous-tendu par une structure commune mais avec des projections et des sites d'action différents. Si tel était le cas, les indices des contrôles proactif et réactif

devraient être affectés systématiquement de façon conjointe. C'est ce qu'on observe lors de l'expérience « privation de sommeil », le contrôle proactif et le contrôle réactif sont affectés.

En revanche, au cours de l'expérience « histamine », nous avons mis en évidence des effets de la baisse d'activité histaminergique sur le contrôle réactif, mais nous n'avons pas mis en d'effet sur le contrôle proactif. Cette dissociation montre que la distinction proactif/réactif ne se justifie pas seulement conceptuellement, mais qu'elle repose aussi sur des bases physiologiques.

## **B. Contrôle proactif en ligne /hors ligne**

On a distingué deux modes de contrôle proactif, en ligne et hors ligne. Si le contrôle de l'erreur proactif (en ligne et hors ligne) n'est pas affecté au cours de l'expérience « privation de sommeil » ou « histamine », il est affecté au cours de l'expérience « privation de sommeil ». Dans cette expérience le contrôle en ligne est affecté comme le montrent les effets observés sur les courbes delta : la capacité à inhiber la route directe est affectée. Par contre, le contrôle proactif hors ligne, comme en témoignent le ralentissement post erreur et l'effet Gratton (Gratton *et al.*, 1988 ; Stürmer *et al.*, 2002 ) ne sont pas affectés. On est devant une dissociation entre le contrôle proactif en ligne et hors ligne : Cette dissociation montre que la distinction proactif en ligne/hors ligne n'est pas, non plus, conceptuelle car elle repose sur des bases physiologiques.

Le contrôle proactif en ligne a été étudié sur le plan comportemental grâce aux analyses de distribution et sur le plan électrophysiologique grâce au profil d'activation/inhibition des cortex moteurs primaires. Les analyses de distribution permettent d'appréhender la mise en place de l'inhibition de la route directe (selon l'hypothèse d'activation suppression de Ridderinkhof, 2002) en mettant en évidence la diminution et même la disparition de l'effet Simon quand les TR s'allongent. Le profil d'activation/inhibition, permet d'explorer la mise en place de l'inhibition du cortex moteur ipsilatéral à la réponse à ne pas produire. La positivité qui se développe à l'aplomb du cortex moteur primaire ipsilatéral à la réponse produite semble impliquer dans les processus de prévention de l'erreur (Vidal *et al.*, 2011 ; Meckler *et al.*, 2010).

Au cours de l'expérience « privation de sommeil », on a montré que l'inhibition « comportementale » de la route directe était sensible à la privation de sommeil. Par contre,

on n'a pas mis en évidence de diminution de la taille de la positivité à l'aplomb du cortex ipsilatéral à la réponse à produire. On a ainsi dissocié expérimentalement ces deux types d'inhibition, indiquant que les mécanismes mis en jeu sont probablement différents. Il est probable que l'inhibition de la route directe soit, en fait, mise en place plus tôt dans la chaîne de traitement. En effet, il est difficile d'imaginer qu'elle puisse en être mise en place après que soit apparue l'inhibition du cortex moteur primaire ipsilatérale, puisque cette inhibition est contemporaine de l'activation du cortex moteur contralatéral à la réponse à produire.

### **C. Contrôle de l'erreur réactif et Ne**

La sensibilité du contrôle réactif, tel qu'en témoigne la Ne, n'était pas affectée par la déplétion dopaminergique. La sensibilité de la Ne était affectée par la baisse de l'activité histaminergique et par la privation de sommeil.

D'après la proposition de Holroyd et Coles (2002), selon laquelle ce sont les fluctuations des niveaux dopaminergiques fronto-corticales et non striatales qui génèrent la Ne, on attendait que l'amplitude de la Ne soit affectée par la déplétion dopaminergique. C'est la seule expérience où nous n'avons pas pu mettre en évidence de diminution de l'amplitude de la Ne. Comme nous l'avons développé dans la discussion « dopamine », soit, la taille de la déplétion n'était pas suffisante (diminution de 30% de l'activité dopaminergique au cours de notre expérience vs 70-80% au cours de la maladie de Parkinson), soit, le délai de mise en place (aiguë chez le sujet sain vs chronique chez le malade parkinsonien) de la déplétion dopaminergique n'était pas suffisant pour mettre en évidence ces effets sur l'amplitude de la Ne.

Les autres expériences (« privation de sommeil » et « histamine ») pourraient permettre d'apporter un éclairage différent sur ces aspects. En effet, la baisse de l'activité histaminergique et la privation de sommeil s'accompagnaient d'une diminution d'amplitude de la Ne. Dans ces deux cas de baisse de vigilance, on ne pouvait pas imputer ces diminutions d'amplitude de la Ne à des baisses globales de l'activité cérébrale, puisqu'on ne montrait pas d'effet sur la N-40 ou sur la Ne des réponses correctes.

Au cours de l'expérience « histamine » on n'avait pas de baisse de l'activité dopaminergique. Volkow *et al.* (2008, 2009) ont décrit au cours de la privation de sommeil un rebond de l'activité dopaminergique. Dans ces deux cas, une baisse de l'activité dopaminergique ne permettait pas de rendre compte de la diminution d'amplitude de la Ne. A

l'inverse, compte tenu du rebond dopaminergique, on attendait que la Ne ne soit pas diminuée après une privation de sommeil, selon la proposition de Holroyd et Coles (2002).

D'autres systèmes de neurotransmetteurs sont probablement impliqués dans la genèse de la Ne. Le système histaminergique semble impliquée puisqu'une baisse sélective de l'activité histaminergique entraîne une diminution de la Ne.

De plus, on a montré une diminution de la taille de la Ne chez des sujets sous Halopéridol. Ce médicament à en plus de son action antidopaminergique, une action antihistaminique et anticholinergique (Zirnheld *et al.*, 2004). L'implication du système histaminergique paraît cohérente avec ces résultats.

Néanmoins, il est probable, que le système histaminergique ne soit pas le seul système impliqué car la diminution d'amplitude de la Ne se retrouve chez les patients parkinsoniens, or, chez ces patients, le système histaminergiques reste relativement préservé (Anichtchik *et al.*, 2000). Par contre, les troubles du sommeil, qui sont une caractéristique non motrice de la maladie de Parkinson, peuvent résulter d'une dégénérescence des systèmes d'éveil dont le locus cœruleus (noradrénergique), les noyaux pediculopontin et le télencéphale basal (cholinergiques), le raphé médian (sérotoninergique) et l'hypothalamus postérolatéral (orexinergique) (Saper *et al.*, 1991; Fronczek *et al.*, 2007; Arnulf et Leu-Semenescu., 2009).

En somme, le système cholinergique (cible de l'halopéridol et défaillant chez les patients parkinsoniens) semble être un autre système impliqué dans la genèse de la Ne.

#### **D. Baisse de vigilance et N-40, fonction d'échange entre le contrôle de l'erreur proactif et réactif**

Bien que les stimuli et la consigne aient été les mêmes au cours des expériences « histamine » et « privation de sommeil », en condition témoin, la N-40 était plus petite au cours de l'expérience « histamine » qu'au cours de l'expérience « privation de sommeil ». La différence principale entre ces deux expériences était la force requise pour produire la réponse mécanique. En effet, au cours de l'expérience « histamine » la force à développer pour déclencher l'appui était de 800 g et au cours de l'expérience « privation de sommeil », la force à produire pour déclencher l'appui était de l'ordre de 200 g.

Lorsqu'une activation incorrecte est émise, plus le seuil de force est faible, plus le risque que cette activation incorrecte soit détectée et corrigée à temps est faible et plus elle a

de chance de se transformer en une erreur consommée. A l'inverse, plus le seuil de force est fort, plus la chance que cette activation incorrecte soit détectée et corrigée à temps augmente, puisque le délai pour déclencher la réponse mécanique est plus long. D'un point de vue stratégique, en cas de force faible, le sujet doit privilégier la précision à la vitesse car les chances de corriger une erreur en ligne (au cours de l'essai) sont faibles. En revanche, en cas de force forte, le sujet peut privilégier la vitesse à la précision puisqu'en cas d'activation incorrecte, il aura le temps nécessaire pour qu'elle soit détectée et corrigée avant que la réponse mécanique soit déclenchée. De même, dans le cas d'une force forte, on peut également supposer que le nombre de paris (Yelott, 1971) sera plus élevé qu'en cas de force faible puisque les chances de détecter et de corriger les activations incorrectes en ligne sont plus grandes qu'en situation de force faible.

Si la N-40 témoigne du mécanisme d'association stimulus-réponse, dans les situations de paris (essai où le choix de la réponse a été effectué avant l'apparition du stimulus), pareillement aux cas où il n'y a pas de choix entre deux réponses possibles à effectuer (Go/no-go ; Vidal *et al.*, 2011 ; Meckler *et al.*, 2010), elle ne doit pas être visible. Ainsi, par effet de moyennage, on attend que la N-40 soit ample dans les situations où le nombre de paris est faible et plus faible dans les situations où le nombre de paris est grand. En d'autre terme, elle sera moins ample dans les situations où le sujet privilégie la vitesse au détriment de la précision. Cette hypothèse pourrait être testée en manipulant l'échange vitesse-précision en le précisant dans la consigne. C'est ce que nous observons dans l'expérience « histamine » où la force à produire est environ 4 fois plus forte que dans l'expérience « privation de sommeil ».

On peut aussi rendre compte de ces effets par une fonction d'échange entre le contrôle proactif et le contrôle réactif : faire plus de paris, c'est privilégier le contrôle réactif au détriment du contrôle proactif (car la réponse est programmée avant l'apparition du stimulus, le contrôle proactif n'est probablement pas mis en œuvre). Ceci est avantageux en terme de vitesse mais pas en terme de précision car en cas d'activation incorrecte, il faut que l'erreur ait le temps d'être détectée et corrigée avant le déclenchement de la réponse mécanique. A l'inverse, privilégier le contrôle proactif est avantageux en terme de précision mais pas en terme de vitesse. Quand un (ou plusieurs) mode(s) de contrôle est (sont) défaillant(s), comme lors de la baisse de l'activité histaminergique ou de la privation de sommeil, il est possible que des processus compensatoires se mettent en place de façon à maintenir un taux d'erreurs stable. Ces processus pourraient consister en la modification du « poids » accordé à chaque mode de contrôle. Par exemple, au cours de l'expérience « histamine », malgré la défaillance

du contrôle réactif de l'erreur (révélé par une diminution d'amplitude de la Ne après la prise d'hydroxyzine), le taux d'erreurs n'est pas augmenté. On peut suggérer alors que dans ce cas, l'accent est mis sur le contrôle proactif. En condition de privation de sommeil, ces mécanismes compensatoires sont suffisants pour maintenir un taux d'erreurs stable au cours des associations stimulus-réponse congruentes mais insuffisants pour les associations stimulus-réponse incongruentes, c'est-à-dire quand les processus nécessitent un mode plus contrôlé.

# Perspectives

1) En étudiant l'influence des systèmes histaminergique et dopaminergique sur le contrôle de l'erreur, on a mis en évidence un faisceau d'arguments qui plaide contre la redondance des systèmes de l'éveil dans le maintien de l'éveil. Pour étayer cette dernière hypothèse, on se propose de poursuivre la dissection pharmacologique des systèmes de l'éveil en étudiant l'influence sur le contrôle de l'erreur.

On a évoqué la possibilité que les effets observés sur le contrôle réactif (diminution de l'amplitude de la Ne des erreurs) au cours d'une déplétion dopaminergique par l'halopéridol chez le sujet sain (de Bruijn *et al.*, 2006 ; Zirnheld *et al.*, 2004 ) soit en fait un effet secondaire de l'activité anticholinergique et antihistaminique de l'halopéridol. En effet, la déplétion dopaminergique que nous avons induite chez le sujet sain, ne nous a pas permis de retrouver cette diminution de l'amplitude de la Ne. Par contre, la baisse d'activité histaminergique induite chez le sujet sain, nous a permis de mettre en évidence une diminution de l'amplitude de la Ne. Par ailleurs, plusieurs études menées chez des patients parkinsoniens montrent que le contrôle réactif est affecté comme en témoigne la diminution d'amplitude de la Ne des erreurs (Falkenstein *et al.*, 2001; Ito et Kitagawa, 2006 ; Stemmer *et al.*, 2007 ; Willemsen *et al.*, 2008). Chez le patient parkinsonien l'activité histaminergique étant bien conservée (Arnulf et Leu-Semenescu, 2009), elle peut difficilement expliquer la baisse d'amplitude de la Ne. En revanche, l'activité cholinergique est détériorée (au niveau du télencéphale basal et des noyaux pédiculopontins), ce qui pourrait rendre compte des effets observés sur le contrôle réactif. Compte tenu des résultats obtenus et de l'hypothèse de l'implication de l'acétylcholine dans la mise en œuvre du contrôle réactif de l'erreur (dont la Ne est le témoin), on peut proposer d'inhiber le système cholinergique en utilisant la scopolamine (cette molécule se lie aux récepteurs muscariniques cholinergiques).

Nous avons suggéré que l'allongement du temps moteur rapporté au cours de l'expérience « privation de sommeil » était probablement imputable à une diminution du tonus musculaire. L'allongement du TM était retrouvé au cours de l'expérience « histamine », ce qui est cohérent avec le fait le système histaminergique est impliqué dans le tonus musculaire (Haas, 2008). Cet effet n'était pas retrouvé lors de l'expérience « dopamine ». L'allongement du TM observé lors de la privation de sommeil semblait plus important proportionnellement

(augmentation de l'ordre de 16%) qu'au cours de l'expérience « histamine » (augmentation de l'ordre de 10%). On pourrait expliquer cette différence par un défaut d'activité du système orexinergique lors de la privation de sommeil. En effet, le taux de décharge des neurones orexinergiques (qui stimulent à la fois l'activation corticale et le tonus musculaire) diminue au cours de l'éveil calme (Lee *et al.*, 2005). Pour tester cette hypothèse de l'implication du système orexinergique, on peut étudier l'implication de la voie orexinergique sur le contrôle de l'erreur. Comme il n'existe pas à notre connaissance de molécule qui inhibe spécifiquement cette voie, nous proposons de réaliser ces études chez des patients narcoleptiques qui n'ont pas encore pris de traitement. C'est une autre manière d'aborder la détérioration d'un système neurochimique impliqué dans l'éveil.

2) La privation de sommeil s'accompagne d'un rebond de l'activité dopaminergique (Volkow *et al.* 2008). Du fait de ce rebond, on peut attendre que certains indices du contrôle de l'erreur n'aient pas été affectés par la privation de sommeil par un effet compensatoire d'activité dopaminergique. Il est possible que la robustesse apparente de la chaîne de traitement de l'information soit en fait un effet compensatoire de l'activité dopaminergique rebond. Pour savoir dans quelle mesure ce système a ou non de véritables effets compensatoires sur les effets délétères de la baisse de vigilance, on peut proposer un protocole associant une privation de sommeil à une déplétion dopaminergique.

3) S'il existe des effets compensatoires par l'activité dopaminergique rebond, on peut penser que d'autres molécules pourraient aussi restaurer le contrôle de l'erreur après une privation de sommeil. On sait que la caféine a une action positive sur le contrôle réactif car elle augmente la taille de la Ne (Tieges *et al.*, 2004). Est-ce que cet effet serait suffisant pour compenser les effets de la privation de sommeil ? On peut proposer de tester dans quelle mesure le contrôle de l'erreur est restauré par la prise de caféine. D'autres molécules éveillantes, comme le modafinil en particulier, peuvent être proposées pour tester les possibilités de restauration des effets délétères d'une nuit de privation de sommeil sur le contrôle de l'erreur. Le modafinil augmente la neurotransmission noradrénergique (Lin *et al.*, 1992). Il semble agir comme un agoniste  $\alpha 1$  adrénergique, augmenter la transmission excitatrice glutamatergique et diminuer la transmission GABAergique inhibitrice en plus de ces actions sur le système dopaminergique (Schwartz, 2009). De plus, il agit en perturbant la les transporteurs de la dopamine (Volkow *et al.*, 2009 ; Mignot *et al.*, 1994) et augmente ainsi l'activité dopaminergique. On attend donc des effets compensatoires plus importants que ceux

dus uniquement au rebond d'activité dopaminergique. On décrit actuellement l'utilisation du modafinil comme sûre, mais on manque de données informatives sur ces effets secondaires chez le sujet sain (Mohamed et Sahakian, 2012 ; Kumar, 2008). On a cependant décrit des effets secondaires psychiatriques en particulier chez les patients schizophrènes, dépressifs et AD/HD (attention deficit/hyperactivity disorder) à type d'exacerbation des symptômes psychiatriques (Proctor et Bianci, 2012). Les indices comportementaux et électrophysiologiques sont apparemment très sensibles et pourraient permettre d'aborder cette question sous un angle nouveau.

# BIBLIOGRAPHIE

- Achermann, P., Borbely, A.A. (2003) Mathematical models of sleep regulation. *Frontiers in Bioscience*, 8, 683-693
- Akerstedt, T. (2003). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occupational Medicine*. 53 (2), 89-94
- Albin RL, Young AB and Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorder. *Trends in neurosciences*. 12, 366-375
- Allain, S., Burle, B., Hasbroucq, T., & Vidal, F. (2009). Sequential adjustments before and after partial errors. *Psychological Bulletin*, 16(2), 356-362.
- Allain, S., Carbonnell, L., Burle, B., Hasbroucq, T., & Vidal, F. (2004a). On-line executive control: An electromyographic study. *Psychophysiology*, 41, 113-116.
- Allain, S., Carbonnell, L., Falkeinstein, M., Burle, B., & Vidal, F. (2004b). The modulation of the Ne-like wave on correct responses foreshadows errors. *Neuroscience Letters*, 372, 161-166.
- Angel, R. W. (1976). Efference copy in the control of movement. *Neurology*, 26, 1164-1168.
- Anichtchik OV, Rinne JO, Kalimo H & Panula P (2000). An altered histaminergic innervation of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 163, 20–30.
- Arezzo, J., & Vaughan, H. G., Jr. (1980). Intracortical sources surface topography of the motor potential in the monkey. In H. H. Kornhuber & L. Deecke (Eds.), *Motivation, Motor and Sensory Processes of the brain. Progress in brain research*. (Vol. 154, pp. 189-194). Amsterdam: Elsevier.
- Arezzo, J., & Vaughan, J. H. G. (1975). Cortical potentials associated with voluntary movements in the monkey. *Brain Research*, 88, 99-104.
- Arnulf I & Leu-Semenescu S (2009). Sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (Suppl 3), S101–S104.
- Arnulf I, Leu S, Oudiette D. (2008). Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*;21:472-7.
- Asanuma H, Okuda O. (1962) Effects of transcallosal volleys on pyramidal tract cell activity of cat. *Journal of Neurophysiology*. 1962 Mar; 25:198-208.
- Aschoff J. and Wever R. (1981). The circadian system of man. In *Biological rhythms: Handbook of behavioral neurobiology* (ed. J. Aschoff), p. 311. Plenum Press, New York
- Aston-Jones G, Bloom FE. (1991). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience* 1:876-86
- Aston-Jones G, Cohen JD. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience* ; 28:403-50.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. (1994). Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience* ; 14:4467-80.
- Babiloni, F., Cincotti, F., Carducci, F., Rossini, P. M., & Babiloni, C. (2001). Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation : the use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clinical Neurophysiology*, 112, 724-727.
- Baddeley, A., and Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-230
- Baddeley, A.D. (1986). Working memory. Oxford : Oxford University Press
- Barker, A.T., Jalinous, R., and Freeston, I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Barnes WG, Hough LB (2002). Membrane-bound histamine N-methyltransferase in mouse brain: possible role in the synaptic inactivation of neuronal histamine. *Journal of Neurochemistry*. 82(5):1262-71.

- Bartholow, B. D., Pearson, M., Dickter, C., Sher, K. J., Fabiani, M., & Gratton, G. (2005). Strategic control and medial frontal negativity: Beyond errors and response conflict. *Psychophysiology*, 42, 33-42.
- Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*. 2004 73:379-96
- Baumann CR, Bassetti CL, Valko PO, et al., (2009). Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Annals of Neurology* ;66:555-9
- Beauducel A, Brocke B, Leue A (2006). Energetical bases of extraversion: effort, arousal, EEG, and performance. *International Journal of Psychophysiology*62 (2): 212–223.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK.(2005) Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *Journal of Neuroscience*. 2005 Nov 9;25(45):10390-402
- Bjerner B, Holm A, Swensson A. Diurnal variation in mental performance; a study of three-shift workers. *British Journal of Industrial Medecine*. 1955 Apr;12(2):103-10
- Borbély AA (1981) Physiological and pharmacological study of the regulation of sleep in rats. *Actual Pharmacology* (Paris). 1981;33:91-104
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*. 1982, 1: 195-204
- Botwinick, J., & Thompson, L. W. (1966). Premotor and motor components of reaction time. *Journal of Experimental Psychology*, 71(1), 9-15.
- Braver,T.S.(2012).The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in cognitive sciences*. 16, 106–113.
- Brown RL and Robinson PR (2004) Melanopsin-Shedding Light on the Elusive Circadian Photopigment. *Chronobiol Int*. 2004 March; 21(2): 189–204.
- Burle, B., & Bonnet, M. (1999). What's an internal clock for? From temporal information processing to temporal processing of information. *Behavioural Processes*, 45, 59-72.
- Burle, B., Bonnet, M., Vidal, F., Possamaï, C. A., & Hasbroucq, T. (2002a). A transcranial magnetic stimulation study of information processing in the motor cortex: relationship between the silent period and the reaction time delay. *Psychophysiology*, 39, 207-217.
- Burle, B., Possamaï, C. A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002b). Executive control in the Simon effect: an electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66, 324-336.
- Burle, B., Van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Dynamics of facilitation and interference in ce-priming and Simon tasks. *European Journal of cognitive Psychology*, 17(619-641).
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., & Hasbroucq, T. (2004). Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain and Cognition*, 56, 153-164.
- Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R, Gage FH (1988) Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of Neuroscience* 8:4007– 4026
- Carbonnell, L., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Vidal, F. (2004). Response selection and motor areas: a behavioural and electrophysiological study. *Clinical Neurophysiology*, 115, 2164-2174.
- Carbonnell L, Ramdani C, Meckler C, Burle B, Hasbroucq T, Vidal F.(2013) The N-40: an electrophysiological marker of response selection. *Biological psychology*, sous presse
- Carter ME, Adamantidis A, Ohtsu H, Deisseroth K, De LL (2009) Sleep homeostasis modulates hypocretin-mediated sleep-to-wake transitions. *Journal of Neuroscience* 29:10939–10949
- Casini L, Ramdani-Beauvir C, Burle B, Vidal F (2013) How does one night of sleep deprivation affect the internal clock? *Neuropsychologia*. 51(2):275-83.
- Cirelli C, Tononi G., Is sleep essential ? *PLoS Biology*. 2008 ; 6 :1605-11
- Chudasama Y (2011) Animal Models of Prefrontal-Executive Function *Behavioral Neuroscience* , Vol. 125, No. 3, 327–343

- Claustrat B, Brun J, Chazot G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep medicine reviews*; 9 : 11-24
- Claustrat B. (2006) Disruptions of circadian rhythm in neurologic disorders. *Encephale.*;32 (5 Pt 2):S813-7.
- Cooke JD, Brown S, Forget R, Lamarre Y. (1985) Initial agonist burst duration changes with movement amplitude in a deafferented patient. *Experimental Brain research* 60:184-18
- Courtière A, Hardouin J, Burle B, Vidal F, Turle-Lorenzo N, Amalric M, Hasbroucq T. (2011) Dynamics of executive control and motor deficits in parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience*. 2011 Aug 17;31(33):11929-33
- Craft, J. L., & Simon, J. R. (1970). Processing symbolic information from a visual display: Interference from an irrelevant directional cue ? *Journal of Experimental Psychology*, 83, 415-430.
- Cruchet R, Moutier J, Calmettes A. Quarante cas d'encéphalomyélite subaiguë. *Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 1917 ; 41 : 614-6
- Curró Dossi R, Paré D, Steriade M (1991) Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *Journal of neurophysiology*. 65(3):393-406.
- Czeisler CA, Dijk DJ, Kronauer RE, Brown EN, Duffy JF, Allan JS, Shanahan TL, Rimmer DW, Ronda JM, Mitchell JF, Silva EJ, Emens JS. (2000). Is there an intrinsic period of the circadian clock? Response. *Science*. May 19;288(5469):1174-5
- Czeisler, C. A., Dijk, D. J., and Duffy, J. F. (1994). Entrained phase of the circadian pacemaker serves to stabilize alertness and performance throughout the habitual waking day. In R. D. Ogilvie, and J. R. Harsh (Eds.), *Sleep onset: Normal and abnormal processes* (pp. 89–110). Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Czeisler, C. A., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W. Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284, 2177–2181.
- Damasio, A.R. (1985). The frontal lobes. In Heilman K.M, and Valenstein E. (Eds.), *Clinical neuropsychology* (pp. 339-375). New-york: Oxford University Press
- Davey, N.J., Romaguère, P., Maskill, D.W., and Ellaway, P.H. (1994). Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Journal of Physiology*, 477(2), 223-235.
- De Bruijn, E. R. A., Hulstijn, W., Verkes, R. J., Ruigt, G. S. F., & Sabbe, B. G. C. (2004). Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 177, 151-160.
- De Bruijn, E.R.A., Sabbe, B.G., Hulstijn, W., Ruigt, G.S., Verkes, R.J., 2006. Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. *Brain research*. 1105, 122–129.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Veniero, D., Moroni, F., Fratello, F., Curcio, G., et al. (2007). Neurophysiological correlates of sleepiness: A combined TMS and EEG study. *NeuroImage*, 33, 1277-1287.
- De Jong, R., Liang, C.-C., & Lauber, E. (1994). Conditional and unconditional automaticity: A dual-process model of effects of spatial stimulus-response correspondence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20, 731-750.
- de Saint Maurice G., Giraud, N., Ausset S., Auroy Y., Lenoir B., Amalberti R. (2011). *Annales Françaises d'Anesthésie and de Réanimation* 30, 51–56
- Deecke, L., Scheid, P., & Kornhuber, H. H. (1969). Distribution of Readiness Potential, Pre-Motion Positivity and Motor Potential of the human cerebral cortex preceding voluntary movements. *Experimental Brain Research*, 7, 158-168.

- Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 5(5), 303-305.
- Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA.(1992) Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *Journal of sleep research*. Jun;1(2):112-7.
- Dinges DF. (1995). An overview of sleepiness and accidents. *J. Sleep Res.* 4:4–14.
- Donders, F.C. (1868, 1969). « Over de snelheid van psychische procesen ». *Archiv für Anatomie und Physiologie*, 8, 657-681. Traduction in: W.G. Koster (Ed.), *Attention and Performance II. Acta Psychologica*, 30, 412-431.
- Douglas WW (1985) Histamine and serotonin and their antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*. Macmillan, New York, pp 605–635
- Dringenberg HC, Vanderwolf CH (1998) Involvement of direct and indirect pathways in electrocorticographic activation. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 22:243–257
- Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP Jr, Czeisler CA.( 2011) Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*. Sep 13;108 Suppl 3:15602-8.
- Duncan, J. (1986). Consistent and varied training in the theory of automatic and controlled information processing. *Cognition*, 23, 279-284
- Dunlop BW, Nemeroff CB.(2007) The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*.;64(3):327-37.
- Ellenbogen JM. (2005). Cognitive benefits of sleep and their loss due to sleep deprivation. *Neurology* ;64:E25–7
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non-search task. *Perception and Psychophysics*, 16, 143-149.
- España RA, McCormack SL, Mochizuki T, Scammell TE. (2007). Running promotes wakefulness and increases cataplexy in orexin knockout mice. *Sleep* ; 30:1417-25.
- España RA; Scammell TE. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* ; 34 (7):845-858
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 447-455.
- Feldman DJ, Frank RA, Kehne JH, Flannery R, Brown D, Soni S, Byrd G, Shah S (1997) Mixed D2/5-HT2 antagonism differentially affects apomorphine- and amphetamine-induced stereotyped behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1997 Oct;58(2):565-72.
- Ferbert A, Caramia D, Priori A, Bertolasi L, Rothwell JC (1992) Cortical projection to erector spinae muscles in man as assessed by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1992 Dec;85(6):382-7.
- Franken P, Dijk DJ. (2009). Circadian clock genes and sleep homeostasis ; *European Journal of Neuroscience*. 29: 1820-9.
- Freund TF, Meskenaite V (1992) Gamma-aminobutyric acid- containing basal forebrain neurons innervate inhibitory inter- neurons in the neocortex. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 89:738–742
- Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ, Bassetti CL, Overeem S. (2009). Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep medicine reviews* ;13:9-22
- Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ & Swaab DF (2007). Hypocretin (orexin) loss in Parkinson’s disease. *Brain* 130, 1577–1585.
- Gardenas, J. (2002). Echelles et outils d'évaluation en médecine générale. *Le Généraliste*(2187 suppl.).

- Gehring, W. J., & Fencsik, D. E. (2001). Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *The Journal of Neuroscience*, 21(23), 9430-9437.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E., & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, 4, 385-390.
- Gehring WJ, Knight RT.(2000) Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neurosciences*, 3(5):516-20.
- Gerfen CR (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*. 1992;15:285-320
- Gevens, A. S. (1989). Dynamic functional topography of cognitive tasks. *Brain Topography*, 2, 37-56.
- Gillin JC, Sitaram N (1984) Rapid eye movement (REM) sleep: cholinergic mechanisms. *Psychol Med*. 1984 Aug;14(3):501-6
- Gingrich JA, Caron MG. (1993) Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annual Review of Neuroscience*.;16:299-321
- González MA, Estes KS.(1998) Pharmacokinetic overview of oral second-generation H1 antihistamines. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*.;36(5):292-300
- Gratton G, Coles MGH, E.J. S, Eriksen CW, Donchin E. (1988) Pre- and poststimulus activation of responses channels: A psychophysiological analysis. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance* 14:331-344
- Gratton, G., Coles, M., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484.
- Gronfier C, Wright KP Jr, Kronauer RE, Czeisler CA (2007) Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 104(21):9081-6
- Guérit, J. M. (1998). *Potentiels évoqués*. Paris: Masson.
- Haas HL, Lin JS( 2012) Waking with the hypothalamus. *Pflugers Arch*.463(1):31-42.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O (2008) Histamine in the nervous system. *Physiological reviews* 88:1183–1241
- Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 16(6):1098-112.
- Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. (1993). Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern physics*. 65: 413–497
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000). The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *Journal of Experimental :Psychology:Applied*, 6(3), 236-249.
- Hasbroucq T, Guiard Y.(1992) The effects of intensity and irrelevant location of a tactile stimulation in a choice reaction time task. *Neuropsychologia* ;30(1):91-4.
- Hasbroucq, T., & Guiard, Y. (1991). Stimulus-response compatibility and the Simon effect: Towards a conceptual clarification. *Journal of Experimental :Psychology: Human Perception and Performance*, 17, 246-266.
- Hasbroucq, T., Akamatsu, M., Burle, B., Bonnet, M., & Possamaï, C. A. (2000). Changes in spinal excitability during choice reaction time: the H reflex as a probe of information transmission. *Psychophysiology*, 37, 385-392.
- Hasbroucq, T., Burle, B., Akamatsu, M., Vidal, F., & Possamaï, C. A. (2001). An electromyographic investigation of the effect of stimulus-response mapping on choice reaction time. . *Psychophysiology*, 38, 157-162.
- Hasbroucq, T., Burle, B., Bonnet, M., Possamaï, C. A., & Vidal, F. (2002). Dynamique du traitement de l'information sensorimotrice: apport de l'électrophysiologie. *Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 56(2), 75-97.

- Hasbroucq, T., Burle, B., Vidal, F., & Possamaï, C. A. (2009). Stimulus-hand correspondence and direct response activation: An electromyographic analysis. *psychophysiology*, *46*(6), 1160-1169.
- Hasbroucq, T., Mouret, I., Seal, J., and Akamatsu, M. (1995). Finger pairings in two-choice reaction time tasks: Does the between-hands advantage reflect response preparation? *Journal of Motor Behavior*, *27*(3), 251-262.
- Hasbroucq, T., Possamaï, C. A., Bonnet, M., & Vidal, F. (1999). Effect of the irrelevant location of the response signal on choice reaction time: an electromyographic study in humans. . *Psychophysiology*, *36*, 522-526.
- Hedge, A., & Marsh, N. W. A. (1975). The effect of the irrelevant spatial correspondence on two-choice response time. *Acta Psychologica*, *39*, 427-439.
- Helmreich RL. (2000). On error management: lessons from aviation. *BMJ* ; *32*: 781–5
- Henny P, Jones BE, 2004 Differential innervation of préfrontal cortex by cholinergic, GABAergic, and glutamatergic basalocortical projections. Abstract *Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC : Society for neuroscience*, 2004. Online., Program N°196.194
- Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *39*, 526-530.
- Hobbs A, Ann Williamson and Hans P. A. Van Dongen (2010). A circadian rhythm in skill-based errors in aviation maintenance, *Chronobiology International*, *27*(6): 1304–1316
- Hoffmann, S., & Falkenstein, M. (2010). Independent component analysis of erroneous and correct responses suggests online response control. *Human Brain Mapping*, *31*(9), 1305-1315.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679-709.
- Holroyd, C. B., Dien, J., & Coles, M. G. H. (1998). Error-related scalp potentials elicited by hand and foot movements : evidence for an output-independent error-processing system in humans. *Neuroscience Letters*, *242*, 65-68.
- Holroyd, C. B., Praamstra, P., Plat, P., & Coles, M. G. H. (2002). Spared error-related potentials in mild to moderate Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *40*, 2116-2124.
- Hommel, B. (1998). Event Files: Evidence for automatic integration of Stimulus-Response episodes. *Visual Cognition*, *5*(1/2):183-216.
- Hommel, B., Proctor, R.W., and Vu, K.P. (2004). A feature-integration account of sequential effects in the Simon task. *Psychological Research*, *68*(1), 1-17.
- Houk JC, Wise SP (1995).Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cerebral Cortex*.;5(2):95-110.
- Hsieh, S., Cheng, I. C., & Tsai, L. L. (2007). Immediate error correction process following sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, *16*, 137-147.
- Ikeda, A., Lüders, H. O., Shibasaki, H., Collura, T. F., Burgess, R. C., Morris, H. H., et al. (1995). Movement-related potentials associated with bilateral simultaneous and unilateral movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *95*, 323-334.
- Ito, J., Kitagawa, J., (2006). Performance monitoring and error processing during lexical decision task in patients with Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. *19*, 46–54.
- Jentsch, I., and Dudschig, C. (2009). Why do we slow down after an error? Mechanisms underlying the effects of posterror slowing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *62*(2), 209-218.
- Jocham G., Ullsperger M. Neuropharmacology of performance monitoring *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* *33* (2009) 48–60

- Jones B, Muhlethaler M (1999) Cholinergic and GABAergic neurons of the basal forebrain: role in cortical activation. In: Lydic R, Baghdoyan HA (eds) *Handbook of behavioral state control: cellular and molecular mechanisms*. CRC Press, Florida, pp 213–233
- Jones BE (1993) The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. In: Cuello AC (ed) *Progress in Brain research*. Elsevier, Amsterdam, pp 61–71
- Jones BE (2005) Basic mechanisms of sleep-wake states. In *principles and practice of sleep medicine* (Kryger, MH et al., eds), pp 136-153, Elsevier Saunders
- Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M (1973) Effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of brain and EEG and behavioral waking in cat. *Brain research* 58:157–177
- Jones, B. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(11), 578-586.
- Jones, B.E. (2004) Paradoxical REM sleep promoting and permitting neuronal networks. *Archives italiennes de biologie*. 142, 379–396
- Jouvet M, (1999) Sleep and Serotonin: An Unfinished Story, *Neuropsychopharmacology* 21:24S–27S
- Jouvet M. (1969) Biogenic amines and the states of sleep. *Science*.;163(3862):32-41.
- Jouvet M., Michel, F., and Courjon, J.: 1959, Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *Comptes rendus des séances de la société de la société de biologie et de ses filiales*. (Paris), 153 (1024).
- Jouvet M., Mouret J., Chouvet G., and Siffre M. (1974). Toward a 48-hour day: Experimental bicardian rhythm in man. In *The neurosciences: Third study program* (ed. F.O. Schmitt and F. Worden), p. 491. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessel, T. M. (2000). *Principles of neural science*: McGraw-Hill.
- Katznelson, R. D. (1981). EEG recording electrode placement, and aspects of generator localization. In P. Nunez (Ed.), *Electric fields of the brain* (pp. 176-213). New York: Oxford University Press.
- Klapp, S. T., Wyatt, P. E., & Mac Lingo, W. (1974). Response programming in simple and choice reactions. *Journal of Motor Behavior*, 6, 263-271.
- Kleitman N. (1963). Sleep and wakefulness *University of Chicago Press*, Chicago, Illinois.
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology: Electroencephalography and Clinical Neurophysiology: Supplement. 1999;52:3-6.
- Koob GF, Bloom FE. (1988) Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*. 242(4879):715-23
- Koob GF. (1992) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New-York Academy of science*. 28;654:171-91.
- Kopp, B., Rist, F., & Mattler, U. (1996). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology*, 33, 282-294.
- Kornblum, S. (1994). The way irrelevant dimensions are processed depends on what they overlap with: The case of Stroop- and Simon-like stimuli. *Psychological Research*, 56, 130-135.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: Cognitive basis for stimulus-response compatibility - A model and taxonomy. *Psychological Review*, 97, 253-270.
- Kumar R. (2008) Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs*. 68(13):1803-39.

- Kutas, M., & Donchin, E. (1980). Preparation to respond as manifested by movement-related brain potentials. *Brain Research*, 202, 95-115.
- Lallemant M.-A., Lentschener C., Roche K., Grabar S., Bonnichon P., Ozier Y.(2007). La prémédication par l'hydroxyzine ne modifie pas les variations du BIS induites par l'administration d'étomidate *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 26, Issue 3, March, Pages 202-206
- Laming, D. (1979). Choice reaction performance following an error. *Acta Psychologica*, 43, 199-224.
- Landolt HP, CR Bauman et al. (eds.) (2011). Narcolepsy :Pathophysiology, Diagnosis, and treatment, *Springer Science + Business Media*, LLC ; pp 85-92
- Landolt HP. (2008). Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochemical Pharmacology*. 2008; 75:2070-9
- Law, S. K., Nunez, P. L., and Wijesinghe, R. S. (1993). High-resolution EEG using spline generated surface Laplacians on spherical and ellipsoidal surfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40, 145–153.
- Le Moal M, Simon H. 1991 Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiological reviews*. 71(1):155-234.
- Lee, M., Hassaani, O., & Jones, B. (2005). Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. *The Journal of Neurosciences*, 25(28), 6716-6720.
- Leuthold H, Schröter H.( 2006) Electrophysiological evidence for response priming and conflict regulation in the auditory Simon task. *Brain research*;1097(1):167-80
- Leuthold H.(2011)The Simon effect in cognitive electrophysiology: A short review. *Acta Psychologica* (Amst). 2011 Feb;136(2):203-11
- Leyton M, Dagher A, Boileau I, Casey K, Baker GB, Diksic M, Gunn R, Young SN, Benkelfat C. (2004). Decreasing amphetamine-induced dopamine release by acute phenylalanine/tyrosine depletion: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 29: 427–432
- Lim, J., & Dinges, D. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci*, 1129, 305-322.
- Lin J.S. Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M (1992) Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain research*. 591, 319–326
- Lin JS, Anacleit C, Sergeeva O, Haas H, (2011) The waking brain: an update, *Cellular and Molecular Life Sciences*. 68:2499–2512
- Lin JS, Sakai K, Jouvet M. (1988). Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology* ;27:111-22.
- Lindsley DB, Bowden JW, Magoun HW. (1949). Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* ;1:475-86.
- Logan, G.D. (1985). Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*, 60: 193-210.
- Lopes da Silva FH (2002) Electrical potentials. In: Ramachandran VS (ed) *Encyclopedia of the human brain*. Elsevier, New York, pp 147–67;
- Lopes da Silva FH, van Rotterdam A (2005) Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalographic generation. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds) *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*, 5th edn. Lippincott, Williams and Wilkins, New York;
- Lopes da Silva, (2010), EEG : origin and measurement. *C. Mulert and L. Lemieux (eds.)*, EEG–fMRI
- Lorente de Nó R (1947) Action potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *Journal of cellular and comparative physiology*. 29:207–87
- Lu J, Zhou TC, Saper CB (2006) Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *Journal of Neuroscience* 26:193–202
- Jouvet M (1972) Roles of

- monoamines and acetylcholine-containing neurons in regulation of sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie Biologischen Chemie und Experimentellen*
- Luce, R.D. (1986). Response times: their role in inferring elementary mental organization. *New York: Oxford University Press*
- Luppi PH, Fort P. (2011) The neurobiology of sleep-wake systems: an overview. CR Baumann et al. (eds), *Narcolepsy :Pathophysiology, diagnosis, and treatment*, Springer Science+business media, LLC ; pp 107-119
- Masaki H, Tanaka H, Takasawa N, Yamasaki K. (2001) Error-related brain potentials elicited by vocal errors. *NeuroReport* 12:1851-1855
- McTavish SF, Cowen PJ, Sharp T (1999).Effect of a tyrosine-free amino acid mixture on regional brain catecholamine synthesis and release. *Psychopharmacology* (Berl);141(2):182-8
- Meckler C, (2010) *Supervision proactive et réactive de l'action dans les activités sensorimotrices chez l'homme: études comportementales et électrophysiologique*, thèse d'université, neurosciences, Université de Provence, Aix-Marseille
- Meckler C, Allain S, Carbonnell L, Hasbroucq T, Burle, B, Vidal F, Motor inhibition and response expectancy: A Laplacian ERP study, *Biological Psychology* 85 (2010) 386–392
- Meckler C, Allain S, Carbonnell L, Hasbroucq T, Burle B, Vidal F.(2011) Executive control and response expectancy: a Laplacian ERP study. *Psychophysiology*. 2011;48(3):303-11
- Meckler C, Carbonnell L, Hasbroucq T, Burle B, Vidal F.(2013) To err or to guess: An ERP study on the source of errors. *Psychophysiology*. 2013 Feb 27
- Meyer DE, Osman AM, Irwin D, Yantis S. (1988) Modern mental chronometry. *Biological Psychology* 26:3-67
- Meyer, B.U., Röricht, S., Gräfin von Einsindel, H., Kruggel, F., and Weindel, A. (1994). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 118, 429-440.
- Meynier, C., Burle, B., Possamaï, C. A., Vidal, F., & Hasbroucq, T. (2009). Neural inhibition and interhemispheric connections in two-choice reaction time: A Laplacian ERP study. *Psychophysiology*. 46(4) : 726-730
- Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC (1994). Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*;17:436-7.
- Miller, J. (1988). Discrete and continuous models of human information processing: theoretical distinctions and empirical results. *Acta Psychologica*, 67, 191-257.
- Mitler, M. M., Carskadon, M. A., Czeisler, C. A., Dement, W. C., Dinges, D. F., & Graeber, R. C. (1988). Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep*, 11(1), 100-109.
- Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, Horii A, Inagaki N, Wada H (1992) Circadian-rhythm of histamine-release from the hypothalamus of freely moving rats. *Physiology and Behavior* 51:391–394
- Mohamed A and Sahakian B,(2012) The ethics of elective psychopharmacology. *International journal of Neuropsychopharmacology* 15(4): 559–571
- Moore RY. (1983) Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Federation Proceedings* 42(11):2783-9..
- Moruzzi G, Maggoun HW. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* ; 1; 455-73
- Mouret I, Hasbroucq T. The chronometry of single neuron activity: testing discrete and continuous models of information processing. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 2000, Vol. 26, No. 5, 1622-1638
- Murphy, J. T., Richard, M., Masaki, H., & Segalowitz, S. J. (2006). The effect of sleepiness on performance monitoring: I know what I am doing, but do I care? *Journal of sleep Research*, 15, 15-21.

- Nagano-Saito A, Leyton M, Monchi O, Goldberg YK, He Y, Dagher A (2008) Dopamine depletion impairs frontostriatal functional connectivity during a set-shifting task. *Journal of Neuroscience.*;28(14):3697-706
- Nelson, L.E. et al. (2003) The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 98, 428–436
- Neshige, R., Lüders, H., Shibasaki, H., (1988). Recording of movement-related potentials from scalp and cortex in Man. *Brain* 111, 719–736,
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., Blom, J., Band, G. P. H., & Kok, A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors : evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38, 752-760.
- Nishino S, Mignot E. (1997) Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Progress in Neurobiology*. 52(1):27-78.
- Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. (2000). Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*; 355:39-40.
- Norman, D.A., Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R.J. Davinson, G.E. Schwarz and D. Shapiro (Eds.): *Consciousness and self regulation: advances in research and theory* (pp. 1-18). New-York: Plenum Press
- Nunez PL (1995) Neocortical dynamics and human EEG rhythms. Oxford *University Press*, New York
- Nunez, P. L. (1981). Electric fields of the brain. *New York:Oxford University Press*.
- Ongini E, Bonizzoni E, Ferri N, Milani S, Trampus M. (1993). Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor antagonist antipsychotics on sleep-wake patterns in the rat. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*;266:726-31.
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., & Makeig, S. (2006). Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *neuroscience and Behavioral Review*, 30, 808-822.
- Osman, A., Lou, L., Müller-Gethmann, H., Rinkenauer, G., Mattes, S., and Ulrich, R. (2000). Mechanisms of speed-accuracy tradeoff: evidence from covert motor processes. *Biological Psychology*, 51(2-3), 173-199.
- Pascual-Marqui RD.(2002) Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*;24 Suppl D:5-12.
- Perrin, F., Bertrand, O., & Pernier, J. (1987). Scalp current density mapping: value and estimation from potential data. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 34(4), 283-288
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS (1998) Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience* 18:9996–10015
- Picard, N., and Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: A review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342-353.
- Piéron H, 1913, Le problème physiologique du sommeil, Paris, Masson
- Posner, JB ; Saper, CB ; Schiff, ND ; Plum, F. (2007). Diagnosis of stupor and coma.4. *Oxford univ Press* ; New York : 2007. P.29-34
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25.
- Possamaï, C. A., Burle, B., Osman, A., & Hasbroucq, T. (2002). Partial advance information, number of alternatives, and motor processes: an electromyographic study. *Acta Psychologica*, 111(1), 125-139.
- Praamstra P, Plat FM. (2001) Failed suppression of direct visuomotor activation in Parkinson's disease. *Journal of cognitive neuroscience*. 1;13(1):31-43.

- Praamstra, P., & Seiss, E. (2005). The neurophysiology of response competition: Motor cortex activation and inhibition following subliminal response priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 483-494.
- Praamstra, P., Kleine, B.U., and Schnitzler, A. (1999). Magnetic stimulation of the dorsal premotor cortex modulates the Simon effect. *Neuroreport*, 10(17), 3671-3674.
- Prescrire la revue, hors série (2011), *petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique*
- Proctor A, Bianchi MT. (2012) Clinical pharmacology in sleep medicine. *ISRN Pharmacology*.; Volume 2012, Article ID 914168
- Rabbitt, P. M. A. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of Experimental Psychology*, 71(2), 264-272.
- Rabbitt, P.M.A. (1979). How old and young subjects monitor and control responses for accuracy and speed. *British Journal of Psychology*, 70, 305-311.
- Rabbitt, P.M.A. (1981). Sequential reactions. In D.H. Holding (Ed.), *Human skills* (pp. 153-175). London: Wiley.
- Rasmussen J. (1983). Skills, rules and knowledge: Signals, signs and symbols, and other distinctions in human performance models. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*; 13:257–266.
- Rasmussen J. (1990) Human error and the problem of causality in analysis of accidents. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*;327(1241):449-60; discussion 460-2.
- Ratcliff, R. (1978). A theory of memory retrieval. *Psychological Review*, 85(2), 59–108.
- Ratcliff, R. (1979). Group reaction time distributions and analysis of distribution statistics. *Psychological Bulletin*, 86, 446-461.
- Rechtschaffen A, Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects; *US Department of Health, Education, and welfare public Health Service- NIH/NIND*
- Requin, J. (1987). Les neurosciences cognitives : au-delà du réductionnisme, une science de synthèse ? In M. Siguan (Ed.), *Comportement, cognition, conscience : la psychologie à la recherche de son objet*. Paris : PUF, pp 31-57.
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Activation and suppression in conflict tasks: empirical classification through distributional analyses. In W. Prinz & B. Hommel (Eds.), *Common mechanisms in perception and action. Attention and performance* (pp. 494-519). Oxford: Oxford University Press.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004a). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56, 129-140.
- Ridderinkhof, K. R., Van den Wildenberg, W., Wijnen, J., & Burle, B. (2004). Response inhibition in conflict tasks is revealed in delta plots. In M.I. Posner (ed), *Cognitive Neuroscience of Attention*(New-York: Guilford Press), 369-377.
- Ridderinkhof, K. R., Van den Wildenberg, W., Wijnen, J., & Burle, B. (2004b). Response inhibition in conflict tasks is revealed in delta plots. In M.I. Posner (ed), *Cognitive Neuroscience of Attention*(New-York: Guilford Press), 369-377.
- Riedel WJ, Mehta M, Unema P (2006). Human cognition assessment in drug research. *Current pharmacological design* 12: 1–15.
- Riès S, Janssen N, Dufau S, Alario FX, Burle B. (2011) General-purpose monitoring during speech production. *Journal of cognitive neuroscience*. 2011 Jun;23(6):1419-36
- Riès S, Janssen N, Dufau S, Alario FX, Burle B. (2011)General-purpose monitoring during speech production. *Journal of cognitive neuroscience*. Jun;23 (6):1419-36.

- Rihet, P., Hasbroucq, T., Blin, O., & Possamaï, C. A. (1999). Serotonin and human information processing: an electromyographic study of the effects of fluvoxamine on choice reaction time. *Neuroscience Letters*, 265, 143-146.
- Roger, C., Benar, C., Vidal, F., Hasbroucq, T., & Burle, B. (2010). Rostral Cingulate Zone and correct response monitoring: ICA and source localization evidences for the unicity of correct- and error- negativities. *Neuroimage*, 51(1), 391-403.
- Roick, H., von Giesen, H.J., and Benecke, R. (1993). On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Experimental Brain research*, 94(3), 489-498.
- Rosenbaum DA. (1980) Human movement initiation: Specification of arm direction and extent. *Journal of Experimental Psychology*; 109:444-474
- Rosenbaum, D.A., Kornblum, S., 1982. A priming method for investigating the selection of motor responses. *Acta Psychologica* 51, 223–243
- Ross SB, Jansa S, Wetterberg L, Fyrö B, Hellner B. (1976) Decreased blood level of 5-dehydroxytryptamine by inhibitors of the membranal 5-hydroxytryptamine uptake. *Life sciences*; 19(2):205-10.
- Rudolph, U. and Antkowiak, B. (2004) Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature reviews. Neuroscience*; 5, 709–720
- Rushworth, M.F.S., Walton, M.E., Kennerley, S.W., Bannerman, D.M., 2004. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8, 410-417.
- Sakai K (1991) Physiological properties and afferent connections of the locus coeruleus and adjacent tegmental neurons involved in the generation of paradoxical sleep in the cat. In: Barnes CD, Pompeiano O (eds) *Progress in Brain research*. Elsevier, Amsterdam, pp 31–45
- Sakai K, el Mansari M, Lin JS, Zhang ZG, Vanni-Mercier G. (1990). The posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. In: Mancina M, Marini M, eds. *The diencephalon and sleep*. New York: Raven Press, 171-98.
- Sanders, A. (1980). Some effects of instructed muscle tension on choice reaction time and movement time. *attention and performance*, 8, 59-74.
- Saper CB, Sorrentino DM, German DC & de Lacalle S (1991). Medullary catecholaminergic neurons in the normal human brain and in Parkinson's disease. *Annals of neurology*; 29, 577–584.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*;437(7063):1257-63
- Scheffers, M. K., Coles, M. G. H., Bernstein, P., Gehring, W. J., & Donchin, E. (1996). Event-related brain potential and error-related processing : an analysis of incorrect response to go and no-go stimuli. *Psychophysiology*, 33, 42-53.
- Scheffers, M. K., Humphrey, D. G., Stanny, R. R., Kramer, A. F., & Coles, M. G. H. (1999). Error-related processing during a period of extended wakefulness. *Psychophysiology*, 36, 149-157.
- Schmiedt-Fehr C, Schwendemann G, Herrmann M, Basar-Eroglu C. Parkinson's (2007) disease and age-related alterations in brain oscillations during a Simon task. *Neuroreport*.18(3):277-81
- Schmitt KC, Reith ME (2010) Regulation of the dopamine transporter : aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse. *Ann NY Acad Sci*; 1187:316-40 Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Wang RL, Logan J, Wong C, Jayne M, Swanson JM (2009) Hyperstimulation of striatal D2 receptors with sleep deprivation:. Implications for cognitive impairment. *Neuroimage*; 45 (4): 1232-40
- Schnitzler, A., and Benecke, R. (1994). The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neuroscience Letters*, 180(1), 41-45.
- Schultz W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience* ;30:259-88

- Seiss E, Praamstra P (2004) The basal ganglia and inhibitory mechanisms in response selection: evidence from subliminal priming of motor responses in Parkinson's disease. *Brain* ;127(Pt 2):330-9
- Semjen, A., & Garcia-Colera, A. (1986). Planning and timing of finger-tapping sequences with a stressed element. *Journal of Motor Behavior*, 18, 287-322.
- Sforza E., Jouny C., Ibanez V. (2000). Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clinical neurophysiology*. 111: 1611–1619
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of The Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 298, 199-209
- Siffre M. (1975). Six months alone in a cave. *National geographic. magazine*.147:426
- Simon, J. R. (1990). The effects of an irrelevant directional cue on human information processing. In R. W. P. T. G. Reeve (Ed.), *Stimulus-response compatibility* (pp. 31-86). North-Holland: Elsevier Science Publishers.
- Simon, J. R., Craft, J. L., and Webster, J. B. (1973). Reactions toward the stimulus source: Analysis of correct responses and errors over a five-day period. *Journal of Experimental Psychology*, 101, 175–178.
- Smid, H. G. O. M., Mulder, G., & Mulder, L. J. M. (1990). Selective response activation can begin before stimulus recognition is complete: a psychophysiological and error analysis of continuous flow. *Acta Psychologica*, 74, 169-201.
- Smith, G. A., & Brewer, N. (1995). Slowness and age: speed-accuracy mechanisms. *Psychology and aging*, 10(2), 238-247.
- Stemmer, B., Segalowitz, S.J., Dywan, J., Panisset, M., Melmed, C., 2007. The error negativity in non medicated and medicated patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 118, 1223–1229.
- Steriade M (1991) Alertness, quiet sleep, dreaming. In: Peters A (ed) *Cerebral cortex*. Plenum Press, New York, pp 279–357
- Steriade M, Buzsáki G (1990) Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic system. In: Steriade M, Biesold D (eds) *Brain cholinergic systems*. Oxford University Press, Oxford, pp 3–64
- Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro Dossi RC. (1990). Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *Journal of Neuroscience* ;10:2541-59.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamo- cortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679–685
- Sternberg S (1969). The discovery of processing stages: extensions of donders' method. *Acta Psychologica* (Amst) 30: 276–315
- Sternberg, S. (1998). Discovering mental processing stages: the method of additive factors. In D. Scarborough, and S. Sternberg (Eds.), *An invitation to cognitive science: Methods, models, and conceptual issues*, vol. 4 (pp. 703-863). Cambridge, MA: MIT Press.
- Strogatz, S. H., Kronauer, R. E., and Czeisler, C. A. (1987). Circadian pacemaker interferes with sleep onset at specific times each day: Role in insomnia. *American Journal of Physiology*, 253, R172–R178.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Stürmer, B., Leuthold, H., Soetens, E., Schröter, H., & Sommer, W. (2002). Control over location-based response activation in the Simon task: Behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 28(6), 1345-1363.

- Szymusiak R, McGinty D (1986) Sleep-related neuronal discharge in the basal forebrain of cats. *Brain research* 370:82–92
- Tandonnet, C., Burle, B., Vidal, F., & Hasbroucq, T. (2003). The influence of time preparation on motor processes assessed by surface Laplacian estimation. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2376-2384.
- Tandonnet, C., Burle, B., Vidal, F., & Hasbroucq, T. (2006). Knowing when to respond and the efficiency of the cortical motor command: a Laplacian ERP study. *Brain Research*, 1109, 158-163.
- Taniguchi, Y., Burle, B., Vidal, F., & Bonnet, M. (2001). Deficit in motor cortical activity for simultaneous bimanual responses. *Experimental Brain Research*, 137, 259-268.
- Tarkka, I. M., & Hallett, M. (1991). The cortical potential related to sensory feedback from voluntary movements shows somatotopic organization of the supplementary motor area. *Brain Topography*, 3(3), 359-363.
- Teasdale G and Jennett B (1974) Assessment of coma and consciousness : a practical scale. *Lancet* 2 ; 81-4
- Teller, D.Y. (1984). Linking propositions. *Vision research*, 24, 1233-1346.
- Terao, Y., and Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Physiology*, 19(4), 322-343.
- Terzano M.G., Parrino L. (2000). Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep medicine reviews*. 4: 101–123
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al., (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*; 27:469-74.
- Theios, J. (1975). The components of response latency in simple human information processing tasks. In P.M.A. Rabbitt, and S. Dornic (Eds.), *Attention and Performance V* (pp. 418-440). London:Academic Press.
- Theunissen EL, Vermeeren A, van Oers AC, van Maris I, Ramaekers JG.(2004) A dose-ranging study of the effects of mequitazine on actual driving, memory and psychomotor performance as compared to dexchlorpheniramine, cetirizine and placebo. *Clinical and Experimental Allergy* ;. 34(2):250-8.
- Tieges, Z., Ridderinkhof, K. R., Snel, J., & Kok, A. (2004). Caffeine intensifies action monitoring: Evidence from the error-related negativity. *Cognitive Brain Research*, 21, 87-93
- Trulson ME (1985) Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltammetric release of dopamine in the caudate of behaving cats. *Brain research Bulletin*; 15(2):221-3.
- Trulson ME. (1984). Preussler DW. Dopamine-containing ventral tegmental area neurons in freely moving cats: activity during the sleep-waking cycle and effects of stress. *Experimental neurology* ;83:367-77.
- Trulson ME. (1985). Simultaneous recording of substantia nigra neurons and voltammetric release of dopamine in the caudate of behaving cats. *Brain research Bulletin* ;15:221-3.
- Tsai, L. L., Young, H. Y., Hsieh, S., & Lee, C. S. (2005). Impairment of error monitoring following sleep deprivation. *Sleep*, 28(6), 707-713.
- Uncini, A., Treviso, M., Di Muzio, A., Simone, P., and Pullman, S. (1993). Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89(4), 211-220.
- Valle-Inclán, F., de Labra, C., and Redondo, M. (2002). Psychophysiological studies of unattended information processing. *The Spanish Journal of Psychology*, 3(1), 76-85.
- Vallone D, Picetti R, Borrelli E.(2000) Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*; 24(1):125-32
- Van Boxtel, G. J. M., Geraats, L. H. D., Van den Bree-Lessen, M. M. C., & Brunia, C. H. M. (1993). Detection of EMG onset in ERP research. *Psychophysiology*, 30, 405-412.

- Van den Wildenberg, W.P., Burle, B., Vidal, F., van der Molen, M.W., Ridderinkhof, K.R., and Hasbroucq, T. (2010a). Mechanisms and dynamics of cortical motor inhibition in the stop-signal paradigm: a TMS study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2)
- Van den Wildenberg, W., Wylie, S., Forstmann, B., Burle, B., Hasbroucq, T., & Ridderinkhof, K. R. (2010b). To head or to heed? Beyond the surface of selective action inhibition: a review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 222.
- Van Meel, C.S., Heslenfeld, D.J., Oosterlaan, J., and Sergeant, J.A. (2007). Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. *Psychiatry Research*, 151(3), 211-220.
- Van RP, Vermeeren A, Riedel WJ. Cognitive domains affected by histamine H(1)-antagonism in humans: a literature review. *Brain research reviews* 2010;64:263-82.
- Van Ruitenbeek P, Sambeth A, Vermeeren A, Young SN, Riedel WJ. Br J. (2009). Pharmacol. Effects of L-histidine depletion and L-tyrosine/L-phenylalanine depletion on sensory and motor processes in healthy volunteers. *British Journal of psychopharmacology* 157(1):92-103.
- Van Ruitenbeek, P., Vermeeren, A., Riedel, W.J., (2008). Histamine H1-receptor blockade in humans affects psychomotor performance but not memory. *Journal of psychopharmacology*. 22, 663–672
- Verster JC, Volkerts ER, van Oosterwijck AW, Aarab M, Bijtjes SI, De Weert AM, Eijken EJ, Verbaten MN.(2003)Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance, and mood. *The journal of allergy and clinical immunology*;111(3):623-7.
- Vicente, K. J. (1999). Cognitive Work Analysis: Toward Safe, Productive, and Healthy Computer-Based Work. *Mahwah, NJ: Erlbaum and Associates*.
- Vidal F, Burle B, Grapperon J, and Hasbroucq T (2011). An ERP study of cognitive architecture and the insertion of mental processes: Donders revisited. *Psychophysiology*, 48 (2011), 1242–1251
- Vidal, F., Burle, B., Bonnet, M., Grapperon, J., & Hasbroucq, T. (2003b). Error negativity on correct trials: a reexamination of available data. *Biological Psychology*, 64(3), 265-282.
- Vidal, F., Grapperon, J., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2003). The nature of unilateral motor commands in between-hand choice tasks as revealed by surface Laplacian estimation. *Psychophysiology*, 40, 796-805.
- Vidal, F., Hasbroucq, T., Grapperon, J., & Bonnet, M. (2000). Is the ' error negativity ' specific to errors? *Biological Psychology*, 51, 109-128.
- Vincent, S. B. (1912). The function of vibrissae in the behavior of the white rate. *Behavioral Monographs*, 1, 1-181.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Tomasi D, Thanos PK, Ferré S, Jayne M.( 2008) Sleep deprivation decreases binding of [11C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain. *Journal of Neuroscience*. 28(34):8454-61.
- Von Economo (de) K. (1918). Encephalitis lethargica. Wiener klinische Wochenschrift, May 10, 1917, 30: 581-585. *Die Encephalitis lethargica*. Leipzig and Vienna, Franz Deuticke.
- Wagenmakers EJ, Brown S.(2007) On the linear relation between the mean and the standard deviation of a response time distribution. *Psychological review*.;114(3):830-41.
- Weitzman ED, Rapport MM, McGregor P, Jacoby J.(1968) Sleep patterns of the monkey and brain serotonin concentration: effect of p-chlorophenylalanine. *Science*;160(3834):1361-3.
- White RP, Boyajy LD (1960) Neuropharmacological comparison of atropine, scopolamine, banactyzine, diphenhydramine and hydroxyzine. *Archives internatioanles de pharmacodynamie et de therapie*. 1;127:260-73

- Willemsen, R., Muller, T., Schwarz, M., Hohsbein, J., Falkenstein, M., 2008. Error processing in patients with Parkinson's disease: the influence of medication state. *Journal of neural transmission*; 115, 461–468.
- Winer, B. J. (1970). *Statistical principles in experimental design*. London: McGraw Hill.
- Wirstad, J. (1988). On knowledge structures for process operators. In L.P. Goodstein, H.B. Andersen, and S.E. Olsen (Eds.), *Tasks, Errors, and Mental Models* (pp.50-69). London: Taylor and Francis.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience* 2001;21:1787-94.
- Wylie, S.A., Ridderinkhof, K.R., and Bashore, T.R., and van den Wildenberg, W.P.M. (2010). The effect of Parkinson's Disease on the dynamics of online and proactive cognitive control during action selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 2058-2073, 225-239.
- Yelott, J.L. (1971). Correction for guessing and the speed-accuracy trade-off in choice reaction time. *Journal of Mathematical Psychology*, 8, 159–199
- Ylikoski A, Partinen M. (2012). REM sleep behavior disorder (RBD). *Duodecim*. 2012;128(15):1602-6.
- Zirnheld PJ, Carroll CA, Kieffaber PD, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP.(2004) Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *Journal of cognitive neuroscience* ; 16(6):1098-112.