

THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivré par *l'Université Claude Bernard – Lyon 1*

Ecole Doctorale : *Neuroscience et Cognition*

Mention : *Neuroscience*

(Arrêté du 7 août 2006)

Présentée par *Muriel Panouillères*
Le 12 juillet 2011

Contrôle du regard

Mécanismes et substrats neuronaux de l'adaptation des mouvements oculaires saccadiques chez l'homme



JURY :	Professeur Karine Doré-Mazars	Rapporteur
	Docteur Bertrand Gaynard	Rapporteur
	Docteur Pascal Mamassian	Examineur
	Professeur Etienne Olivier	Examineur
	Docteur Denis Pélisson	Directeur de thèse
	Professeur Caroline Tilikete	Président

Unité de recherche : Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, Equipe ImpAct (ex-INSERM U864)

RESUME en français

« - Comment apprécions-nous la complexité du monde qui nous entoure ?

- En bougeant nos yeux !

- Pourquoi ?

- Parce qu'une perception visuelle efficace (avec une acuité maximale !) nécessite de placer l'image des éléments pertinents du champ visuel au niveau d'une petite partie de notre rétine : la fovéa. »

Les saccades oculaires sont les mouvements les plus rapides que peut produire notre organisme et sont malgré tout très précises. Le contrôle de ces mouvements représente un défi pour notre cerveau. En effet, ces saccades sont tellement rapides qu'aucune information visuelle ne peut modifier leur trajectoire en cours d'exécution. Mais alors, de quels moyens dispose notre cerveau pour maintenir ces performances tout au long de notre vie? En cas d'imprécision répétée, des mécanismes vont progressivement modifier l'amplitude de nos saccades oculaires afin d'en rétablir la précision. Cette adaptation saccadique repose sur des modifications centrales plastiques.

Ce travail de thèse a comme vocation d'élucider les caractéristiques de l'adaptation saccadique chez l'homme. Des approches complémentaires ont permis d'étudier d'une part, l'adaptation des deux grandes catégories de saccades, réactives et volontaires, et d'autre part, l'adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude.

Nos données permettent de disséquer les mécanismes d'adaptation saccadique dans leur complexité et de mettre en évidence des structures neuronales indispensables à leur mise en place. Notre travail constitue également le support pour le développement de nouvelles procédures de rééducation, basées sur la plasticité oculomotrice.

TITRE en anglais

Control of gaze: mechanisms and neural substrates of saccadic adaptation in Human

RESUME en anglais

“- How can we appreciate the complexity of the surrounding world?

- By moving our eyes!

- Why?

- Because an efficient visual perception (with a maximal acuity!) necessitates placing the image of pertinent element from the visual scene at the level of a small part of our retina: the fovea.”

Ocular saccades are the fastest movements our organism can produce and they are also highly precise. The control of these movements is a challenge for our brain. Indeed, these saccades are so fast that no visual information can be used during their execution to modify their trajectory. But then, what means does our brain have to maintain these performances all life long? In case of repeated inaccuracies, some mechanisms will progressively modify the amplitude of our ocular saccades in order to restore accuracy. This saccadic adaptation relies on central plastic modifications.

The work of this doctorate has the vocation to elucidate the characteristics of saccadic adaptation in Human. Complimentary approaches allowed to study on one side, the adaptation of the two main saccade categories, reactive saccades and voluntary saccades, and on another side, the adaptation decreasing and increasing saccade amplitude.

Our data dissects the complexity of mechanisms underlying saccadic adaptation and highlights the neural substrates necessary for these adaptive changes to take place. Our work

constitutes also the basis for the development of new rehabilitation procedures, using oculomotor plasticity.

DISCIPLINE

Neuroscience

MOTS-CLES

Mouvement oculaire, Saccade, Adaptation, Sujets sains, Patients, Cervelet, Cortex pariétal

KEYWORDS

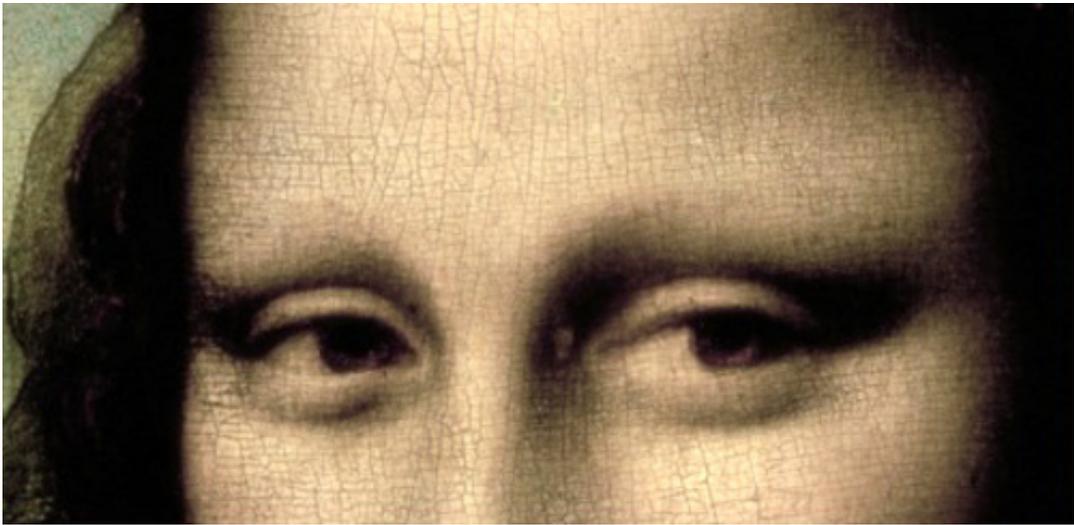
Eye movement, Saccade, Adaptation, Healthy subjects, Patients, Cerebellum, Parietal Cortex

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292,
Université Lyon 1, Equipe ImpAct (ex-INSERM U864)

16, avenue du doyen Lépine

69676 Bron Cedex



Les yeux de Mona Lisa (de Vinci)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury, le Pr Karine Doré-Mazars, le Dr Bertrand Gaynard, le Dr Pascal Mamassian, le Pr Etienne Olivier et le Pr Caroline Tilikete pour avoir accepté de lire ce manuscrit et d'évaluer mon travail de thèse.

Je souhaite dire vraiment un énorme merci à mon directeur de thèse, le Dr Denis Pélisson. Merci d'avoir été aussi présent et disponible pendant ces 4 ans, même quand tu as repris la direction du laboratoire. Merci également pour ta patience lors de nos discussions sur des papiers et sur le manuscrit. Je m'aperçois à quel point j'ai été chanceuse d'avoir pu compter sur toi tout au long de ce travail. Merci aussi pour toutes les conférences auxquelles j'ai pu assister sur tes conseils qui m'ont permis de découvrir à la fois le milieu de la recherche mais aussi des petits bouts de monde. Elles m'ont également permis de présenter mon travail et de prendre confiance en moi à l'oral. Merci pour tout ça et pour tout ce que j'oublie !

Je remercie tous les chercheurs présents au laboratoire qui m'ont fait profiter de leur aide et de leurs conseils. Un merci tout particulier à Caroline Tilikete pour son implication dans l'étude avec les patients cérébelleux et pour sa disponibilité lors des visites des sujets de l'étude TMS. Et surtout merci pour les pauses cafés-clopes devant le labo qui me permettent de m'aérer un peu la tête.

Je remercie les secrétaires et les ingénieurs du laboratoire pour leur disponibilité. J'ai une pensée toute particulière pour Roméo qui m'a initiée aux bases de Matlab, alors qu'il faut bien le reconnaître... Je n'y entendais pas grand-chose 😊.

Je tiens ensuite à remercier tous les intermittents de la science du laboratoire (petit copyright pour Stéphane à qui j'ai volé cette formulation) avec qui j'ai passé tellement de bons moments lors des pauses déjeuners ou de soirées. Je pense bien sûr à ma co-bureau, Valérie et à nos pauses café du matin, qui m'aident à attaquer la journée. Merci beaucoup pour m'avoir supporté pendant ces 4 ans et surtout pendant cette phase de rédaction où j'ai alterné les phases où je faisais du bruit avec mon clavier (heureusement que le clavier silencieux est arrivé !) avec celles où je faisais du bruit parce que j'avais besoin de discuter science mais pas uniquement... Et puis dans le bureau, il y a aussi super Lolo. Merci pour la formation intensive « humour au second degré » : il y avait du boulot ! On a aussi été

compagnes des pauses thé de l'après-midi, quand nos yeux ne demandaient qu'à se reposer (et nous aussi !) et nos langues à se délier. Merci Lolo pour tous ces petits moments !

Un grand merci à Stéphane qui a toujours une anecdote super marrante à raconter, quelque soit le sujet de discussion. Stéphane, tu es un peu mon grand frère du labo, parce que tu me fais beaucoup pensé à lui ! Je voudrais remercier Clément et ses petits Yokos au fruit qui nous ont beaucoup fait parler et rire les midis. Mais c'est surtout pour ta gentillesse que j'ai envie de te remercier. Merci aussi à Peggy et son humour décapant qui étaient là les midis pour mettre l'ambiance dans la cafèt ! Merci à Elisa qui nous fait toujours autant rire avec ses supers plats de chez Picard (désolée, tu n'es pas dans la section avec les autres italiens, parce que je te vois plutôt comme étant marseillaise-parisienne-lyonnaise !).

Delphine, c'est « grave » trop bien que tu sois au labo. Damien... Hum, que dire... Disons que si tu évitais d'empester la cafèt' quand tu « cuisines » et de poser les questions en rafale, ce serait tellement reposant☺. Mais si tu faisais ça, ça ne serait plus vraiment toi, alors ne change pas (trop ?) !

Allons voir maintenant les intermittents italiens ! Je pense que je dois commencer par remercier Alessandro Farne grâce à qui le labo ressemble parfois à un labo italien avec tous les étudiants et post-doc qui viennent travailler avec lui. Un grand merci à Claudio qui m'a démontré qu'un italien qui joue au basket ressemble beaucoup à un italien qui joue au foot : il tombe même sans qu'on le touche. J'ai une pensée également pour Lucilla qui rédige elle aussi en ce moment et à qui je souhaite plein de courage. Merci aussi à Silvia pour toutes nos discussions, tutte le coccole et pour ton aide plus que précieuse lors de nos débuts avec la TMS. Je pense aux italiennes qui sont retournées chez elles : Alessia, Claudia et Roberta. Quando è che tornate a trovarci ? Merci à tous les autres d'être venus chez nous et de m'avoir permis de maintenir mon niveau dans votre si belle langue.

Merci à tous mes collègues des Pays-Bas qui m'ont initié à la bière et à l'ouverture de bouteilles en l'absence de décapsuleur, au patinage sur les lacs gelés, au vélo sur la neige et sur la glace, aux croquettes (beurk...), aux trains qui n'ont que 2 minutes de retard,... Mon séjour chez-vous m'a permis d'améliorer mon anglais mais surtout de rencontrer des personnes épatantes. Un merci tout particulier à Lisette qui m'a fait découvrir tellement de choses pendant la deuxième partie de mon séjour.

Il est maintenant l'heure de sortir du laboratoire ! Une énorme pensée va à Angèle, parce que même si tu es loin de Lyon, je sais que je peux compter sur toi. Et entre speedy, on se

comprend toujours. Merci d'avoir pris le temps après avoir posé ton manuscrit de lire mon introduction ! Il y a aussi ma petite Cat qui m'a appris à me servir de mes atouts (Xav, tu suis 😊 ?) lors des matchs de basket. Mais c'est aussi avec toi que je vais courir depuis quelques mois et je sais que cette pause me fait énormément de bien... Et pas uniquement parce que je me dépense. Merci aussi à Nicolas, mon martiniquais préféré, qui nous a fait prendre un grand bol d'air avant l'immersion dans la rédaction. Il faut maintenant que je parle des deux personnes de notre groupe qui ont un *vrai travail*. Heureusement qu'ils sont là tous les deux pour nous montrer ce que c'est que la vie ! Un énorme merci à Xav, qui m'a appris à jouer au basket en vrai (enfin, au moins à défendre) avant d'essayer de m'apprendre à jouer au foot sur la console. Merci d'être une oreille attentive lors de mes moments de râles ! Et le deuxième vrai travailleur est Rémi. Merci pour cette correspondance qui me fait tellement de bien et qui compte énormément pour moi.

Enfin, je voudrais remercier ma famille. Un énorme merci à mon papa et à ma maman qui me soutiennent et qui sont toujours là quand j'ai envie de discuter ou quand j'ai besoin de réconfort. Merci papa d'être toi et de me faire toujours découvrir plein de choses. Merci maman... D'être ma maman ! Merci à Nicolas d'être ce grand frère si soucieux de mon bonheur et de mon épanouissement. Merci à Marie d'être une grande sœur attentive. Même si on ne se voit pas souvent, ça n'empêche pas que tu sois constamment avec moi. Merci à mon petit Centent d'être venu sur Lyon pour faire tes études : te voir tous les lundis fait partie des moments importants de ma semaine. Merci à ma petite Mayounette pour tous les sms d'encouragements et positifs que tu m'as fait parvenir pendant ces 4 années. Vive le rose, le violet et le lilas, mon gars ! Merci à tous les 6 pour la confiance que vous avez en moi. Merci à vous et à Benoît d'être mon rocher et mon point d'ancrage.

Mes derniers remerciements sont pour Benoît, mes yeux et mon cœur. Merci d'être présent dans les moments où je me dis que je n'y arriverais pas. Merci de me supporter dans les moments de crise comme cette période de rédaction qui s'achève et qui a tendance à me paniquer. Merci surtout pour tous ces petits moments de joie au quotidien qui constitue mon grand bonheur. Maintenant que ma thèse se termine, cela va être mon tour de te soutenir pendant la fin de la tienne (Youpi, tu as des résultats !). J'espère simplement que si une possibilité de post-doc se profile à l'horizon, elle ne m'emmènera pas trop loin de toi...

AVANT-PROPOS

Nos mouvements oculaires saccadiques nous permettent d'explorer visuellement le monde qui nous entoure. La précision des saccades est indispensable pour avoir accès à une bonne vision. Ces mouvements sont les plus rapides que puisse produire notre organisme. Ils sont tellement rapides qu'aucune information visuelle ne peut les modifier en cours d'exécution. Toutefois, en cas d'imprécisions répétées, des mécanismes plastiques centraux vont modifier l'amplitude des saccades pour maintenir les performances saccadiques. L'objectif de ce travail de thèse était d'élucider les mécanismes et les substrats neuronaux de l'adaptation saccadique, impliqués dans le maintien de la précision des saccades.

Dans la section introductive (appelée Cadre et concepts) de ce manuscrit, j'ai fait l'état des lieux des connaissances sur l'adaptation en amplitude, qui est induite grâce au paradigme ingénieux décrit par McLaughlin en 1967. Tout au long de cette section, des encadrés de couleur résument les conclusions des différentes sous-parties.

Mon travail de thèse s'est divisé en deux grandes questions. D'une part, j'ai voulu comprendre un peu plus avant les différences entre l'adaptation de deux types de saccades particulières : les saccades réactives et les saccades volontaires d'exploration. Les premières sont des saccades produites en réaction (d'où leur nom de réactive) à l'apparition soudaine d'un nouvel objet dans le champ visuel d'un individu. Les secondes sont des saccades permettant l'exploration visuelle de notre environnement. Plusieurs études ont déjà montré l'existence de différences adaptatives entre ces deux catégories et j'ai voulu explorer un peu plus ces différences. D'autre part, j'ai étudié les mécanismes d'adaptation qui permettent d'augmenter et de diminuer l'amplitude des mouvements oculaires saccadiques, car ces deux mécanismes de plasticité oculomotrice sont également partiellement séparés.

Dans la partie sur les contributions expérimentales, quatre chapitres de résultats sont présentés sous forme d'article scientifique rédigés en anglais (dont trois sont publiés ou en cours de publication). Deux chapitres supplémentaires ont été rédigés toujours sous la forme d'article scientifique mais en français.

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	6
AVANT-PROPOS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
CADRE ET CONCEPTS.....	15
VISION ET SACCADÉS OCULAIRES.....	19
I. Description de l'œil et des muscles extra-oculaires	19
A. Nos yeux, une voie d'entrée sur le monde	19
B. Les muscles extra-oculaires et leur innervation	21
II. Les saccades oculaires	21
A. Paramètres des saccades oculaires	23
1. Amplitude/gain des saccades.....	23
2. Durée et pic de vitesse des saccades	25
3. Latence des saccades	25
B. Les deux catégories de saccades	25
1. Les saccades réactives	25
2. Les saccades volontaires.....	27
C. Les réseaux neuronaux saccadiques.....	29
1. Le réseau cortical saccadique.....	29
2. Le colliculus supérieur et l'intégration sensori-motrice	32
3. Le générateur saccadique	36
4. Le cervelet oculomoteur.....	40
LES MECANISMES D'ADAPTATION SACCADIQUE	44
I. L'adaptation saccadique et ses précurseurs.....	45
A. Maintien des performances motrices tout au long de la vie d'un individu.....	45
B. L'adaptation saccadique dans des conditions pathologiques.....	47
C. Un protocole ingénieux et non-invasif pour induire l'adaptation saccadique	50
II. Caractéristiques générales de l'adaptation.....	53
A. Le développement de l'adaptation, sa rétention et la désadaptation	54
B. Effet de l'adaptation sur les caractéristiques des saccades.....	57
1. Les champs d'adaptation.....	57
2. Les propriétés dynamiques des saccades	60
C. Nature et propriétés du signal d'erreur qui guide l'adaptation	63
1. Nature du signal d'erreur induisant l'adaptation	63
2. Caractéristiques temporelles de l'erreur visuelle post-saccadique	66
3. Taille et variabilité du saut intra-saccadique.....	67
4. Propriétés visuelles du signal d'erreur	70
D. L'adaptation et ses contextes	71
1. La position initiale des yeux.....	71
2. Autres facteurs contextuels.....	73
E. Adaptation à court- et à long-terme; processus d'adaptation rapide et lent.....	74
F. L'adaptation saccadique et les signaux extra-rétiniens.....	78
1. Adaptation et programmation de séquences de saccades.....	78
2. Adaptation et déplacement pré-saccadique de l'attention.....	81

3. <i>Adaptation et localisation visuelle</i>	83
G. Le site d'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives est à un niveau moteur.....	89
1. <i>Transfert d'adaptation à d'autres effecteurs</i>	89
2. <i>Transfert d'adaptation entre modalités sensorielles</i>	92
3. <i>Transfert d'adaptation entre les catégories de saccades</i>	92
III. L'adaptation des saccades volontaires.....	95
A. Adaptation de saccades volontaires et localisation visuelle.....	95
B. L'adaptation des saccades volontaires implique des étapes sensorielles.....	96
C. Des différences au sein de la catégorie des saccades volontaires ?.....	99
D. Ce qu'on ne sait pas encore sur l'adaptation des saccades volontaires	100
IV. L'adaptation en augmentation d'amplitude.....	103
A. La mise en place de l'adaptation en augmentation d'amplitude	103
B. Quelques spécificités de l'adaptation en augmentation d'amplitude.....	104
C. L'adaptation en augmentation d'amplitude : une adaptation sensorielle ?.....	106
1. <i>Adaptation en augmentation d'amplitude et séquence principale</i>	106
2. <i>Adaptation en augmentation d'amplitude et localisation visuelle</i>	108
3. <i>Transfert d'adaptation en augmentation d'amplitude au pointage</i>	110
D. Ce qu'on ne sait pas encore sur l'adaptation en augmentation d'amplitude	111
L'ADAPTATION SACCADIQUE ET SES SUBSTRATS NEURONAUX	112
I. A partir de quel âge les mécanismes d'adaptation sont-ils fonctionnels ?	112
II. Le cervelet, structure indispensable à la plasticité oculomotrice	113
A. Conséquences de dysfonctionnements chronique ou temporaire du cervelet.....	113
1. <i>Etudes chez le singe</i>	113
2. <i>Etudes chez l'homme</i>	115
B. Etude en stimulation magnétique transcrânienne.....	120
C. Etudes en imagerie.....	122
D. Etudes en électrophysiologie chez le singe.....	124
1. <i>Adaptation et activité des cellules de Purkinje du vermis oculomoteur</i>	125
2. <i>Modifications de l'activité des neurones fastigiaux en lien avec l'adaptation</i>	126
III. Implication de structures du tronc cérébral.....	129
A. Le colliculus supérieur.....	129
1. <i>Le colliculus : site de l'adaptation ?</i>	129
2. <i>Le colliculus supérieur et la transmission du signal d'erreur</i>	132
B. Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP).....	133
IV. Implication de structures cérébrales	134
LES QUESTIONS ABORDEES EXPERIMENTALEMENT DANS CETTE THESE	137
CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE.....	139
SACCADES VOLONTAIRES CONTRE SACCADES REACTIVES.....	141
Chapitre I. Un signal d'erreur différent pour l'adaptation des deux catégories de saccades	141
Chapitre II. Des zones distinctes du cervelet pour l'adaptation des deux catégories de saccades.....	155
Chapitre III. Rôle du cortex pariétal postérieur dans l'adaptation des saccades volontaires	187

PLASTICITE EN AUGMENTATION ET EN DIMINUTION D'AMPLITUDE	205
Chapitre IV. Des mécanismes d'adaptation qui ne se mettent pas en place au même niveau	205
Chapitre V. Adaptation et signaux de copie efférente	217
Chapitre VI. Plasticité oculomotrice du cervelet latéral chez l'homme	251
DISCUSSION GÉNÉRALE	267
RESUME DES RESULTATS EXPERIMENTAUX	269
IMPLICATIONS DE NOS RESULTATS.....	271
I. Nouveautés concernant les mécanismes d'adaptation saccadique	271
A. Proposition de modèle de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude	271
B. Cohérence de ce modèle avec les données de la littérature	274
C. Les nouveautés de ce modèle.....	276
D. L'adaptation en augmentation d'amplitude : un processus incompris !.....	277
II. Diviser pour mieux régner : le mot d'ordre du cerveau ?	278
A. Allongement et raccourcissement adaptatif de mouvements	278
B. Comparaison homme/singe.....	279
C. Une multitude de processus d'adaptation.....	280
PERSPECTIVES	283
I. Quelques questions fondamentales qui demeurent en suspens.....	283
A. Le signal d'erreur.....	283
B. Les sites de mise en place et de rétention d'adaptation.....	285
II. La plasticité du système nerveux central comme outil thérapeutique.....	288
CONCLUSION.....	293
BIBLIOGRAPHIE	297

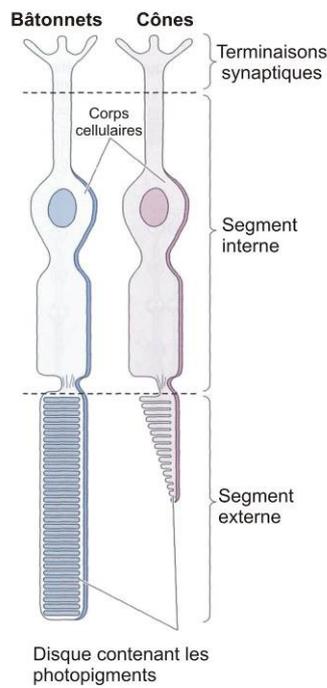
Liste des abréviations

Sigle	Anglais	Français
BN	<i>Long-Lead Burst Neuron</i>	Neurone phasique
cMRF	<i>central Midbrain Reticular Formation</i>	Formation réticulaire mésencéphalique centrale
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>	Cortex préfrontal dorso-latéral
EBN	<i>Excitatory Burst Neuron</i>	Neurone phasique exciteur
FEF	<i>Frontal Eye Field</i>	Champ oculomoteur frontal
FOR	<i>Fastigial Oculomotor Region</i>	Région oculomotrice fastigiale
IBN	<i>Inhibitory Burst Neuron</i>	Neurone phasique inhibiteur
IRMf ou fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnel
Med. RF	<i>Medullary Reticular Formation</i>	Formation réticulée bulbaire
MN	<i>Motoneuron</i>	Motoneurone
MRF	<i>Midbrain Reticular Formation</i>	Formation réticulée mésencéphalique
NIC	<i>Interstitial nucleus of Cajal</i>	Noyau interstitiel de Cajal
NPH	<i>Nucleus Prepositus Hypoglossi</i>	Noyau prepositus hypoglossi
NRTP	<i>Nucleus Reticularis Tegmenti Pontis</i>	Noyau réticulaire tegmental du pont
OMV	<i>Oculomotor Vermis</i>	Vermis oculomoteur
OPN	<i>Omnipause Neuron</i>	Neurone omnipause
PEF	<i>Parietal Eye Field</i>	Champ oculomoteur pariétal
pIPS	<i>posterior Intra-Parietal Sulcus</i>	Sillon intra-pariétal postérieur
PPC	<i>Posterior Parietal Cortex</i>	Cortex pariétal postérieur
PPRF	<i>Paramedian Pontine Reticular Formation</i>	Formation réticulée pontique paramédiane
riMLF	<i>rostral interstitial nucleus of the Medial Longitudinal Fasciculus</i>	Noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian
SBG	<i>Saccadic Burst Generator</i>	Générateur saccadique
SC	<i>Superior Colliculus</i>	Colliculus supérieur
SEF	<i>Supplementary Eye Field</i>	Champ oculomoteur supplémentaire
tDCS	<i>transcranial Direct Current Stimulation</i>	Stimulation transcrânienne par courant direct
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>	Stimulation magnétique transcrânienne

Notes : Les mots en anglais utilisés dans la partie introductive et dans la discussion de ce manuscrit sont indiqués en italique. La virgule et non le point est utilisée dans ces mêmes parties pour les chiffres décimaux.

CADRE ET CONCEPTS

A. Structure des cellules photosensibles de la rétine



B. Distribution des bâtonnets et des cônes dans la rétine

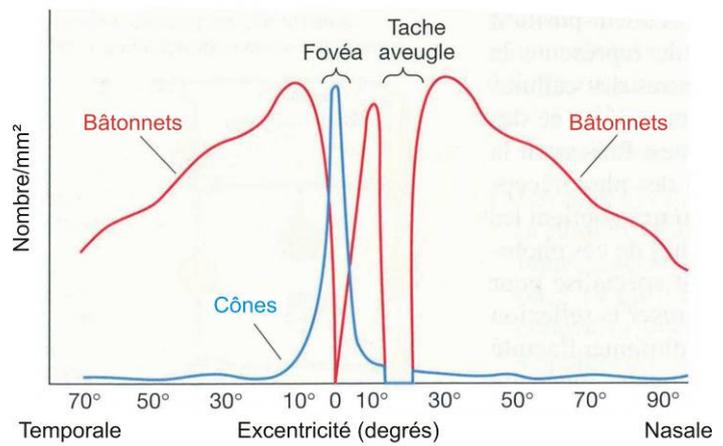


Figure 1 : Cônes, bâtonnets (A) et leur répartition dans la rétine (B).

Figure extraite de Neurosciences : à la découverte du cerveau, 3^{ème} Édition (Bear, Connors, & Paradiso, 2007).

Vision et saccades oculaires

I. Description de l'œil et des muscles extra-oculaires

A. Nos yeux, une voie d'entrée sur le monde

Le monde est rempli d'objets que nous percevons à l'aide de nos différents sens. Grâce à notre vue, il nous est possible de déterminer les caractéristiques d'un objet telle que sa forme, sa taille, sa couleur, sa position et s'il est en mouvement, sa vitesse et sa direction. La vision du monde qui nous entoure nous permet d'interagir avec celui-ci en produisant un comportement adapté à ce que nous percevons. Par exemple si j'aperçois un inconnu qui court rapidement dans ma direction, ma première réaction sera de m'écarter pour éviter la collision. Au contraire, si je vois un ami qui arrive en souriant à mon intention, la réaction adaptée ne sera pas de m'écarter mais plutôt de ralentir afin de le saluer. Toutes ces nuances de notre comportement (et bien d'autres encore) sont permises grâce à notre vision. L'organe sensoriel qui collecte les informations visuelles afin qu'elles soient traitées par notre cerveau est l'œil.

Les cellules spécialisées sensibles à la lumière sont situées dans une structure sensorielle qui tapisse la partie interne de l'œil, la rétine. Les cellules photosensibles de la rétine peuvent être classifiées en deux catégories : les cônes et les bâtonnets (Figure 1A). Elles se distinguent par leur forme (à l'origine de leur nom), le type de photopigments qu'elles contiennent et leur répartition dans la rétine (Figure 1B). Alors que les bâtonnets sont excessivement sensibles à la lumière, les cônes présentent une forte résolution et permettent une bonne acuité visuelle. La répartition de ces deux types de photorécepteurs est inégale dans la rétine : les bâtonnets sont présents dans toute la rétine à l'exception de la petite région centrale de la rétine (~0,5 mm de diamètre), la fovéa. Au niveau de cette dernière, la concentration de cônes est très élevée, et leur densité diminue très fortement en dehors de la fovéa (Figure 1B). En conséquence, c'est uniquement au niveau de la fovéa qu'une acuité visuelle élevée est permise. Ainsi pour avoir une vision précise du monde et pour pouvoir reconnaître et/ou identifier tous les éléments qui nous entourent, les mouvements oculaires sont indispensables. En effet, c'est en bougeant nos yeux (et notre tête), que l'image des objets qui nous intéressent est placée au niveau de la fovéa et que nous pouvons donc percevoir notre environnement dans toute sa complexité. La vision est donc un phénomène actif dont les mouvements oculaires sont un des acteurs principaux. Afin de comprendre comment ceux-ci sont produits, l'organisation des muscles extra-oculaires et de leur innervation est brièvement décrite dans la partie suivante.

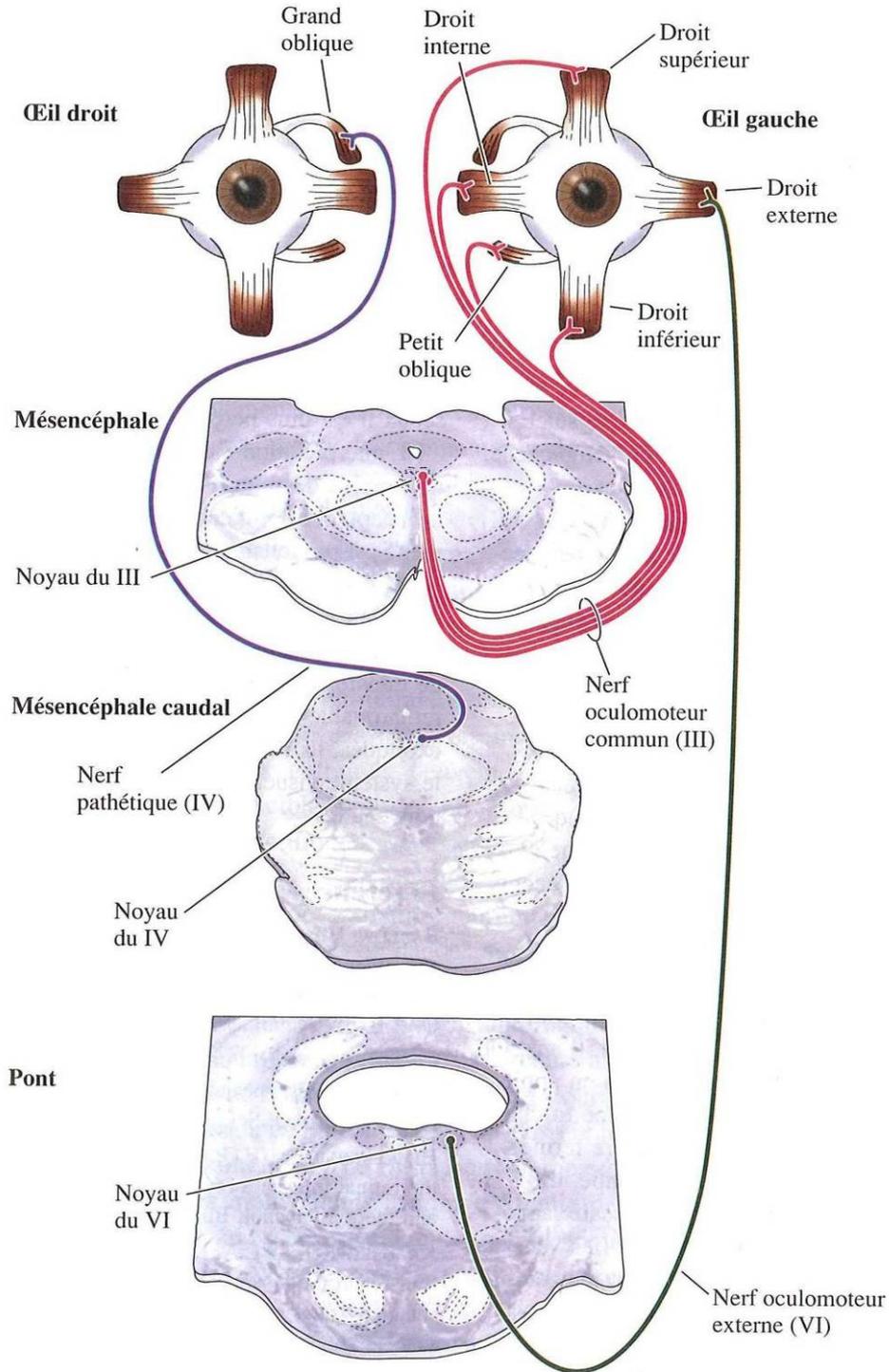


Figure 2 : Organisation des noyaux de nerfs crâniens impliqués dans la commande des mouvements oculaires et les muscles extra-oculaires qu'ils innervent.

Le noyau du VI innerve le muscle droit externe ; le noyau du IV innerve le muscle grand oblique ; le noyau du III innerve tous les autres muscles extra-oculaires, c'est-à-dire le droit interne, le droit inférieur, le droit supérieur et le petit oblique. Figure extraite du livre Neurosciences (Purves et al., 2005).

B. Les muscles extra-oculaires et leur innervation

Trois paires de muscles extra-oculaires permettent de faire bouger nos yeux (Figure 2). Ces paires de muscles antagonistes sont responsables de déplacement selon trois axes. Les muscles droit interne et droit externe produisent respectivement un mouvement horizontal d'adduction (vers le nez) et d'abduction (vers la tempe). Les mouvements verticaux nécessitent une contribution à la fois des muscles droit supérieur et droit inférieur ainsi que des muscles grand oblique et petit oblique. Enfin, pour les mouvements de torsion, c'est-à-dire autour de l'axe optique, les muscles obliques sont les principaux impliqués.

Ces muscles extra-oculaires sont innervés par 3 nerfs crâniens (Figure 2). Le nerf oculomoteur commun (III) provient du noyau moteur du III, situé à l'avant du mésencéphale, et innerve les muscles droit supérieur et droit inférieur, le droit interne et le petit oblique. Le noyau du VI situé à la jonction bulbo-pontique projette via le nerf oculomoteur externe ou nerf abducens (VI) sur le droit externe. Enfin, le grand oblique est innervé par le nerf pathétique, aussi appelé nerf trochléaire (IV).

II. Les saccades oculaires

Comme expliqué précédemment, la vision est permise grâce au placement ou au maintien des images d'objets d'intérêt au niveau de notre fovéa. Les mouvements oculaires lents, tels que la poursuite, la vergence et la phase lente des réponses vestibulaires et optocinétiques, stabilisent l'image d'objets sur la rétine. A l'inverse, les saccades oculaires sont des mouvements rapides, précis et conjugués des deux yeux nous autorisant à réorienter notre regard vers de nouveaux objets d'intérêt (Figure 3A). C'est essentiellement pendant les périodes de fixation oculaire que le traitement de l'information visuelle prend place (Figure 3B) car au cours des saccades, les mécanismes de suppression saccadique abaissent la sensibilité de notre système nerveux aux informations visuelles. Entre 150 000 et 200 000 saccades sont produites tous les jours, déplaçant nos yeux d'un point à un autre de l'espace. Elles nous permettent de lire, de nous regarder dans un miroir, de localiser et reconnaître un objet (tel qu'une tasse à café) afin de produire ensuite un mouvement du bras adapté pour le saisir... **Les saccades oculaires, effectuées alors que la tête est maintenue fixe, et leur précision sont le cœur de ce travail de thèse.**

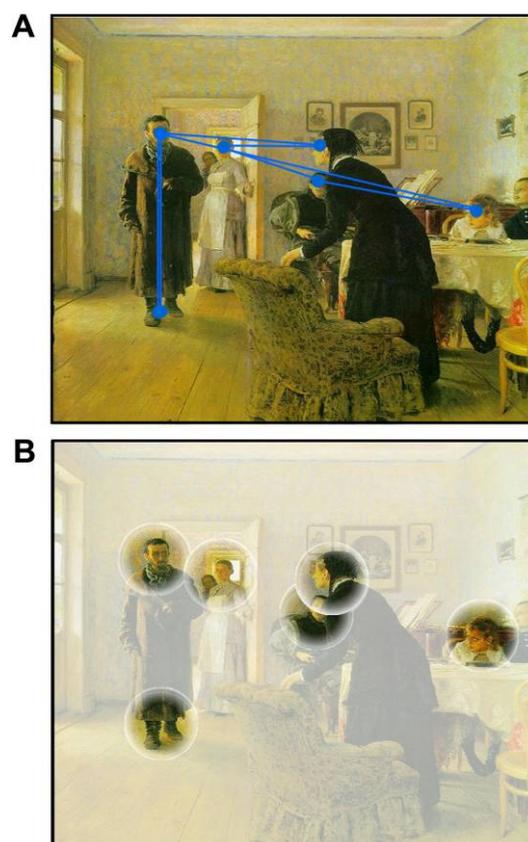


Figure 3 : Le traitement de l'information visuelle prend place essentiellement pendant les périodes de fixation.

(A) : Les saccades (traits bleus) et les fixations illustrant le rôle des saccades dans la vision.

(B) : Informations visuelles obtenues aux différents sites de fixation. Le flou schématise la diminution de l'acuité visuelle lorsque la distance à la fovéa augmente.

Figure extraite de Wurtz (2008).

Comme les **saccades horizontales** ont été largement plus étudiées que les saccades verticales et les saccades obliques, ce sont ces premières sur lesquelles nous nous sommes focalisés. Dans cette partie, nous allons décrire les propriétés des saccades et les substrats neuronaux impliqués dans leur production.

A. Paramètres des saccades oculaires

1. Amplitude/gain des saccades

L'**amplitude** des saccades est calculée comme la différence entre la position finale et la position initiale des yeux, respectivement avant et après la saccade. Le gain d'une saccade peut donner une information sur sa précision (Figure 4). Il correspond au rapport entre l'amplitude de la saccade et l'erreur rétinienne (distance entre les yeux avant la saccade et la cible à atteindre). Un gain de 1 indique que la saccade a permis aux yeux d'atteindre leur cible, on dit alors que la saccade est normométrique. Une saccade avec un gain inférieur à 1 est hypométrique alors qu'une saccade avec un gain supérieur à 1 est hyperométrique (les yeux ont dépassé la cible).

Les saccades oculaires sont des mouvements précis, avec un gain avoisinant 0,95 (Becker, 1989), c'est-à-dire qu'elles ont une légère tendance à être hypométriques (mis en évidence dès 1904 par Dearborn; puis par Becker & Fuchs 1969, Weber & Daroff 1971 et de nombreux autres auteurs). Les **saccades primaires** (premières saccades en direction d'un objet d'intérêt) sont immédiatement suivies par une ou plusieurs **saccades secondaires** qui permettent aux yeux de se rapprocher encore de la cible (appelées également saccades de correction – Figure 4). Ces saccades secondaires ont souvent des latences courtes par rapport à celles des saccades primaires (de l'ordre de 130-160 ms – Henson, 1978), comme si leur programmation pouvait commencer avant même la fin de la saccade primaire. Deux hypothèses ont été formulées pour expliquer cette tendance des saccades primaires à l'hypométrie. La première proposition est que cette hypométrie permettrait de maintenir la représentation neuronale de la cible dans le même hémisphère cérébral qu'avant la saccade primaire (Henson, 1978; Robinson, 1975). Ceci pourrait favoriser un traitement de l'information visuelle post-saccadique plus rapide que si la représentation de la cible était transférée à l'autre hémisphère.

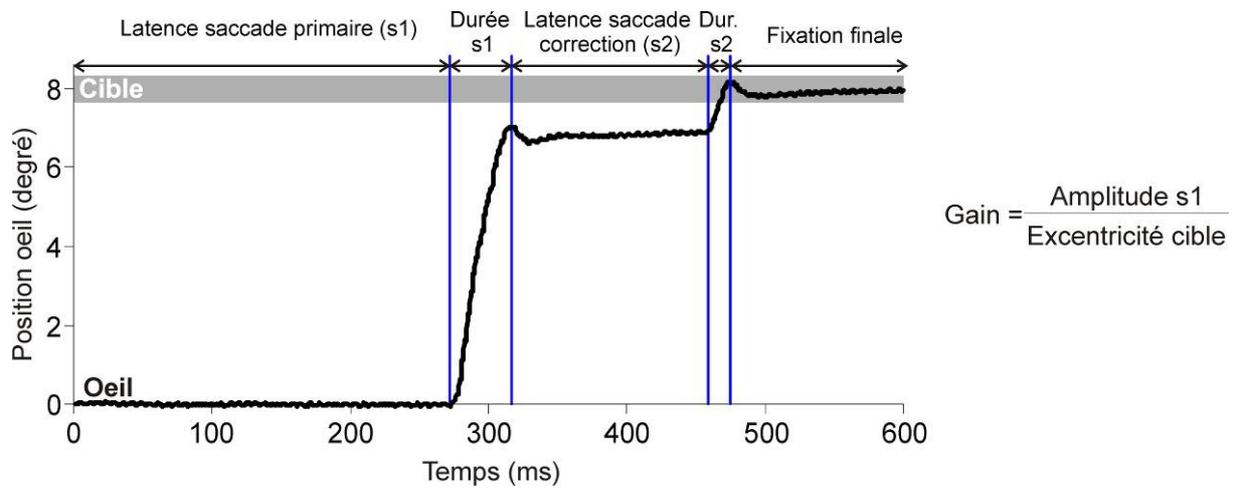


Figure 4 : Une saccade oculaire dirigée vers une cible dans le champ visuel droit et ses différentes caractéristiques.

La position de la cible est matérialisée en grisée alors que la position de l'œil est représentée par le tracé noir. Les traits verticaux bleus représentent les temps de début et de fin des saccades primaires et secondaires. Le gain de la saccade primaire est calculé comme le rapport de l'amplitude de cette saccade sur l'erreur rétinienne qui correspond ici à l'excentricité de la cible.

La deuxième hypothèse formulée par Harris en 1995 est que cette tendance à l'hypométrie pourrait minimiser le temps total de vol de la réponse saccadique (cumul des latences et durées des saccades primaire et de correction) pour atteindre une cible.

2. Durée et pic de vitesse des saccades

La **durée** d'une saccade est définie comme la différence entre le temps en fin de mouvement et le temps au début de la saccade (Figure 4). Le **pic de vitesse** correspond à la vitesse maximale des yeux au cours du mouvement. Il existe une relation stéréotypée entre la durée des saccades et leur amplitude et entre le pic de vitesse et leur amplitude appelée séquence principale (Bahill, Bahill, Clark, & Stark, 1975). Les saccades sont les mouvements les plus rapides et de plus courte durée que puisse produire un organisme. Ces performances élevées et la séquence principale reflètent les caractéristiques du générateur saccadique situé au niveau du tronc cérébral.

3. Latence des saccades

La **latence** d'une saccade correspond au temps entre la consigne de faire une saccade (signal de départ, apparition d'une nouvelle cible, fin de la saccade précédente,...) et le début effectif du mouvement (Figure 4). La latence des saccades est généralement de l'ordre de 150 à 500 ms et est utilisée comme un des critères pour classifier les saccades selon deux catégories.

B. Les deux catégories de saccades

1. Les saccades réactives

Les **saccades réactives** (aussi appelées saccades réflexes) sont les moins fréquentes dans la vie de tous les jours. Pourtant ce sont celles qui ont été le plus étudiées en laboratoire car des protocoles et des instructions simples permettent de les induire chez des singes, des sujets sains et des patients. Elles sont provoquées par l'apparition soudaine d'un nouvel objet dans le champ visuel périphérique d'un individu. Elles permettent également de suivre des yeux un objet se déplaçant rapidement, comme une balle de tennis ou un ballon de basketball. Dans l'environnement contrôlé du laboratoire, il est possible de susciter ce type de saccades de la façon suivante (Figure 5A). Le sujet commence par fixer un point présenté sur un écran d'ordinateur. Après un délai aléatoire, ce point disparaît et réapparaît simultanément dans le champ périphérique du sujet. En réponse à l'apparition soudaine de cette nouvelle cible, le sujet produit une saccade vers cette cible avec une latence de l'ordre de 150-200 ms.

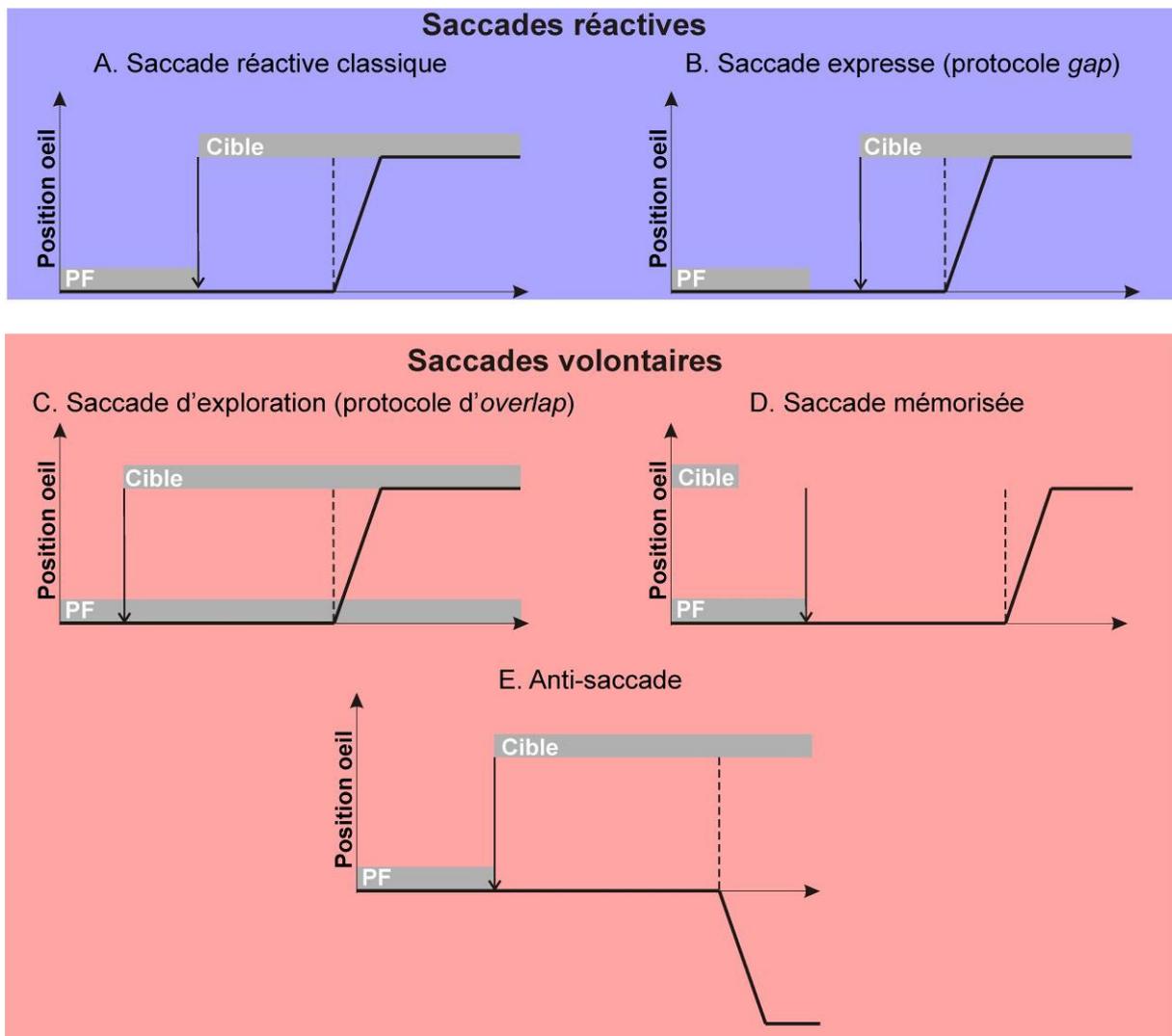


Figure 5 : Les protocoles expérimentaux permettant la production des différentes catégories et sous-catégories de saccades.

Chaque graphe représente la position des yeux en fonction du temps. Les boîtes en grisée indiquent les positions et les temps de présentation des points de fixation (PF) et des cibles. La flèche verticale matérialise le signal de départ, alors que le trait vertical en pointillé indique le début de la saccade. La différence entre ces deux temps permet d'évaluer la latence des saccades. On peut noter que les latences des saccades volontaires sont plus longues que celles des saccades réactives.

Pour les saccades réactives, sont représentés les protocoles permettant la production de saccades réactives classiques (A) et de saccades expresses (B).

Pour la catégorie des saccades volontaires, les protocoles permettant d'induire des saccades d'exploration (C), des saccades mémorisées (D) et des anti-saccades (E) sont représentés.

On inclut dans la catégorie des saccades réactives, les saccades dites **expresses**, qui sont déclenchées encore plus précocement que les saccades réactives classiques. En effet, ces saccades ont des latences de l'ordre de 70-90 ms chez le singe (Fischer & Boch, 1983) et de 90-120 ms chez l'homme (Fischer & Ramsperger, 1984). En conditions expérimentales, l'ajout d'un délai entre la disparition du point de fixation et l'apparition de la cible (protocole dit « *gap* ») augmente la probabilité de produire ce type de saccades (Figure 5B).

2. Les saccades volontaires

La seconde catégorie de saccades existante est celle des **saccades volontaires**. Ces saccades se différencient des saccades réactives par des latences plus élevées, généralement supérieures à 250 ms (Alahyane et al., 2007; Deubel, 1995b) et par une précision légèrement plus grande (Lemij & Collewyn, 1989). Les saccades volontaires peuvent se décliner en différentes sous-catégories. Les **saccades d'exploration** sont les plus fréquentes dans notre quotidien. Elles sont déclenchées en fonction des intentions d'un individu et permettent, comme indiqué par leur nom, l'exploration d'objets d'intérêt déjà présents dans notre environnement. En lisant les quelques mots qui composent cette thèse, vous déplacez vos yeux d'un mot à un autre grâce à des saccades d'exploration. Au laboratoire, il est possible de susciter ce type de saccades d'exploration en présentant simultanément plusieurs objets à un sujet et en lui demandant d'aller voir ces différentes cibles dans un ordre soit prédéterminé, soit libre. Une version minimaliste d'un protocole d'exploration consiste à présenter aux sujets une cible simultanément avec un point de fixation (soit une scène visuelle composée de seulement deux objets – Figure 5C). Ce protocole dit « d'*overlap* » est assez similaire à celui utilisé pour produire des saccades réactives mais permet la présentation de deux éléments en même temps (le point de fixation et la cible saccadique). Dans un premier temps, le sujet doit maintenir son regard au niveau d'un point de fixation mais, contrairement au protocole de saccades réactives, lorsque la cible périphérique apparaît, ce point de fixation ne disparaît pas. Dans le cas d'un protocole **d'*overlap* classique**, le sujet doit alors désengager son attention du point de fixation initial le plus rapidement possible afin de pouvoir produire une saccade en direction de la cible. Dans le cas d'un protocole **d'*overlap* avec délai** (voir par exemple : Erkelens & Hulleman, 1993; Hopp & Fuchs, 2002), les sujets doivent attendre un signal de départ (son, disparition du point de fixation, ...), survenant un certain temps après l'apparition de la cible, avant d'initier la saccade vers cette cible.

D'autres sous-catégories de saccades volontaires peuvent être étudiées au laboratoire, et leur classification dépend du type de protocole utilisé. Les **saccades mémorisées** (Deubel,

1995b) mettent en jeu la mémoire de travail spatiale des sujets (Figure 5D). Durant la fixation du sujet, une cible est présentée brièvement (on dit qu'elle est flashée) dans son champ visuel périphérique et le sujet doit attendre la disparition du point de fixation avant d'effectuer une saccade en direction de la position mémorisée de la cible. Les **saccades prédictives** font également partie de la catégorie des saccades volontaires. Ce sont des saccades qui sont produites en réponse à l'alternance, selon une cadence régulière, d'un stimulus visuel entre des positions fixes.

Les dernières saccades volontaires dont il va être question dans cette partie sont les **anti-saccades** (voir pour revue : Munoz & Everling, 2004). Comme sous-entendu dans leur nom, ces saccades sont dirigées dans la direction opposée à une cible (Figure 5E). Un exemple du rôle de ces anti-saccades dans la vie de tous les jours a été proposé au début de la revue de Munoz & Everling (2004). Vous promenant dans la rue, vous apercevez une personne attrayante. Une réaction possible peut être de diriger votre regard en direction de cette personne. Mais, en présence de votre partenaire, la réaction la plus adaptée sera de détourner le regard, pour placer vos yeux à l'opposé de cette personne. Au laboratoire, on présente au sujet une cible et on lui demande de produire une saccade dans la direction opposée à cette cible et en miroir par rapport à la position de fixation. Cette tâche d'anti-saccades est souvent utilisée pour tester les capacités d'un sujet à inhiber un comportement réflexe, c'est-à-dire la saccade réactive que l'on aurait tendance à effectuer pour diriger nos yeux vers la cible. Ces anti-saccades présentent également un intérêt qui a été exploité dans la partie expérimentale de cette thèse : contrairement aux autres saccades, elles arborent une dissociation entre le vecteur sensoriel, qui pointe en direction du stimulus visuel, et le vecteur moteur, qui est dirigé dans la direction opposée.

Les saccades sont des mouvements rapides, précis et conjugués des deux yeux. Elles se caractérisent par leur amplitude, qui définit à la fois leur durée et leur pic de vitesse. Leurs latences permettent de classer les saccades entre saccades réactives ou saccades volontaires.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes focalisés exclusivement sur deux types de saccades prépondérantes : les saccades réactives classiques et les saccades volontaires d'exploration.

C. Les réseaux neuronaux saccadiques

Comme tout mouvement dirigé vers un but spatial, **une saccade est le produit d'une transformation sensori-motrice** : une stimulation visuelle, tactile ou auditive va être transformée en commande motrice pour produire une saccade en direction de ce stimulus. Diverses aires engagées dans les processus sensoriels, attentionnels, intentionnels, mnésiques et moteurs, sont impliquées dans la production de saccades. Nous allons décrire dans cette partie **les principaux circuits oculomoteurs saccadiques, en nous focalisant sur les saccades dirigées vers un stimulus visuel**. Des expériences menées chez les animaux, dont des primates non-humains, ont permis d'appréhender le rôle de structures corticales et sous-corticales dans la production de saccades, grâce à des lésions ciblées, des enregistrements cellulaires, des stimulations, des études en IRM (voir pour revues : *Encyclopedia of Neuroscience* : Binder, Hirokawa, & Windhorst, 2008; Johnston & Everling, 2008; Moschovakis, Scudder, & Highstein, 1996,...),... Plus récemment, différentes études en imagerie fonctionnelle (IRMf et PET), en stimulation magnétique transcrânienne (TMS), ainsi que des études chez des patients présentant divers types de lésions, ont mis en évidence un réseau complexe responsable du contrôle des saccades chez l'homme (voir pour revues McDowell, Dyckman, Austin, & Clementz, 2008; Muri & Nyffeler, 2008; Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, Muri, & Vermersch, 1995; Pierrot-Deseilligny, Muri, Ploner, Gaymard, & Rivaud-Pechoux, 2003; Pierrot-Deseilligny, Milea, & Muri, 2004; Wurtz & Goldberg, 1989). Ces différentes études ont montré, à la fois chez l'animal et chez l'homme, que des structures corticales différentes sont impliquées pour la production des deux catégories de saccades alors que les aires sous-corticales sont communes aux saccades réactives et aux saccades volontaires.

1. Le réseau cortical saccadique

Les informations visuelles utilisées pour la production de saccades sont collectées par la rétine et transitent jusqu'au cortex visuel controlatéral par l'intermédiaire du corps genouillé latéral, situé au sein du thalamus (Figure 6). Dans le cas des saccades expresses, il a été postulé que les informations visuelles permettant leur génération ne mettraient aucunement en jeu le cortex frontal (Schiller, Sandell, & Maunsell, 1987; Schiller & Tehovnik, 2001) mais transiteraient directement du cortex visuel au colliculus supérieur (Edelman & Keller, 1996; Fischer & Weber, 1993; McDowell et al., 2008; Sparks, Rohrer, & Zhang, 2000).

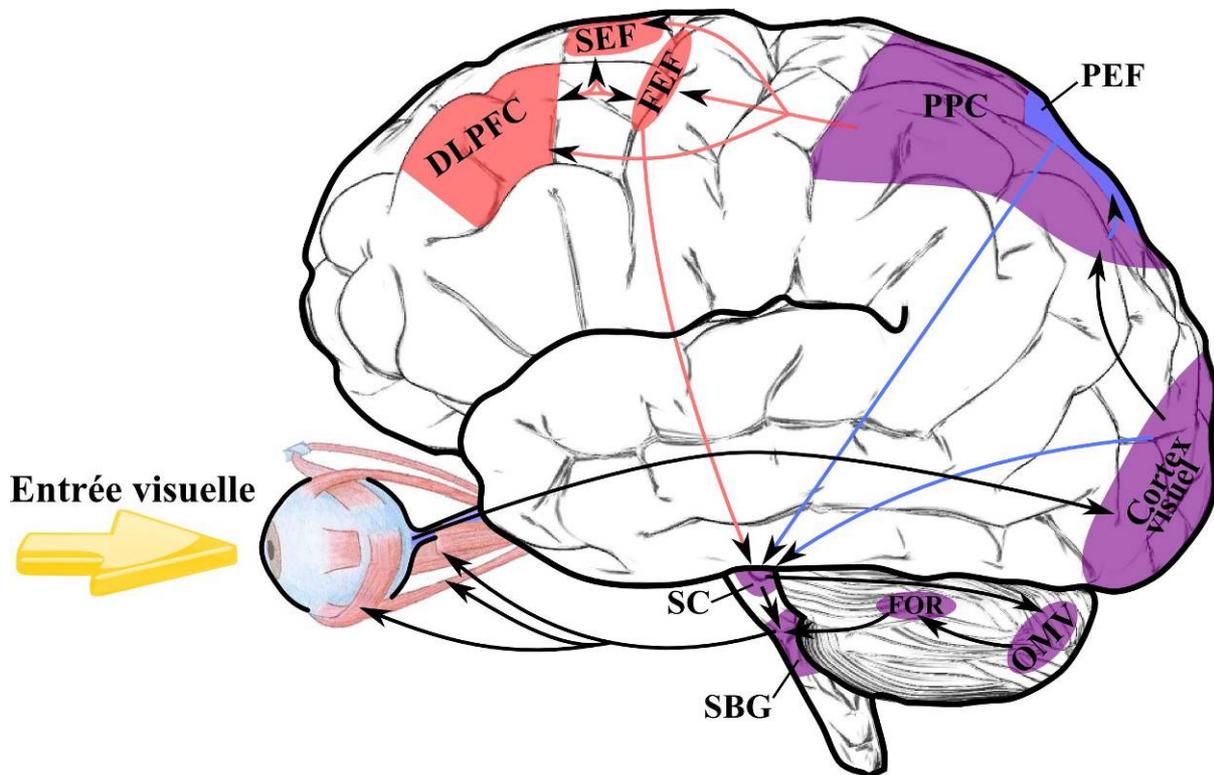


Figure 6 : Réseau cortical et sous-cortical engagé dans la production de saccades réactives et volontaires.

Les aires corticales impliquées dans le contrôle des saccades réactives sont indiquées en bleu et celles spécifiques aux saccades volontaires sont matérialisées en rouge. Les aires communes aux deux catégories de saccades sont indiquées en violet.

DLPFC : *Dorsolateral Prefrontal Cortex* – FEF : *Frontal Eye Field* – FOR : *Fastigial Oculomotor Region* – OMV : *Oculomotor Vermis* – PEF : *Parietal Eye Field* – PPC : *Posterior Parietal Cortex* – SBG : *Saccadic Burst Generator* – SC : *Superior Colliculus* – SEF : *Supplementary Eye Field*.

Le cortex pariétal. Le traitement et l'intégration spatiale du stimulus visuel s'effectuent au niveau du cortex pariétal postérieur, permettant d'évaluer la position de l'objet à atteindre en fonction de la position du corps. Selon le type de saccade à produire, l'information visuelle est transmise à différentes aires corticales avant d'atteindre le colliculus supérieur, responsable de l'intégration sensori-motrice. Le **champ oculomoteur pariétal** (*Parietal Eye Field, PEF*) est situé dans la partie postérieure du sillon intra-pariétal. Des lésions de cette structure entraînent un allongement des latences des saccades réactives (Lynch & McLaren, 1989; Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Penet, & Rigolet, 1987; Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, & Agid, 1991b). Ces données suggèrent ainsi que le PEF est plus spécifiquement impliqué dans la production de saccades réactives (Figure 6). Cette structure ne possède pas de projection directe vers le générateur saccadique mais permet le déclenchement de saccades via des connexions avec le colliculus supérieur (Lynch, Graybiel, & Lobeck, 1985). Le PEF possède également des connexions réciproques avec des aires frontales oculomotrices (non représentées sur la Figure 6).

Le cortex frontal et les saccades volontaires. Contrairement aux saccades réactives, le déclenchement de saccades volontaires repose essentiellement sur un réseau d'aires frontales (Figure 6). Le **champ oculomoteur frontal** (*Frontal Eye Field, FEF*) est situé chez l'homme à la jonction du sillon précentral et du sillon frontal supérieur et est impliqué dans le déclenchement des saccades volontaires. En effet, des lésions du FEF sont associées avec une augmentation de latence des anti-saccades (Gaymard, Ploner, Rivaud-Pechoux, & Pierrot-Deseilligny, 1999; Rivaud, Muri, Gaymard, Vermersch, & Pierrot-Deseilligny, 1994). Schraa-Tam et al. (2009) ont trouvé une activation au niveau du FEF lors de la réalisation d'une tâche de saccades prédictives. Le FEF permet la production de saccades volontaires via des projections vers le colliculus supérieur. Le FEF possède également des projections directes vers le générateur saccadique (Stanton, Goldberg, & Bruce, 1988) mais leur rôle dans la production de saccades a été remis en cause récemment par une étude d'inactivation du colliculus supérieur (Hanes & Wurtz, 2001).

Les deux dernières aires frontales dont il va être question ne sont pas des aires oculomotrices en soi mais sont indispensables à la réalisation de certains types de saccades volontaires. Le champ oculomoteur supplémentaire (*Supplementary Eye Field, SEF*) est localisé dans la région du sillon para-central et est impliqué dans le

contrôle de séquence de saccades. Suite à une lésion du SEF gauche, la mémorisation de l'ordre chronologique d'une séquence est moins bonne, résultant en la production d'une série de saccades dans le désordre (Gaymard, Rivaud, & Pierrot-Deseilligny, 1993). Cette structure jouerait donc un rôle dans la production de séquences de saccades. Enfin la région préfrontale dorso-latérale (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*, DLPFC) est nécessaire à la mémorisation à court-terme de positions de cibles dans une tâche de saccades mémorisées (Muri, Vermersch, Rivaud, Gaymard, & Pierrot-Deseilligny, 1996; O'Sullivan, Jenkins, Henderson, Kennard, & Brooks, 1995; Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard, & Agid, 1991a) ainsi qu'à l'inhibition de la saccade réactive en direction de la cible dans une tâche d'anti-saccades (DeSouza, Menon, & Everling, 2003; Guitton, Buchtel, & Douglas, 1985).

Afin de produire des anti-saccades, un processus d'inversion spatiale est requis pour transformer le vecteur sensoriel (vecteur dirigé vers la cible) en un vecteur moteur (vecteur dirigé à l'opposé de la cible). Deux aires corticales ont été proposées comme pouvant être impliquées dans ce phénomène d'inversion de vecteur. Une étude chez le singe (Zhang & Barash, 2000) et cinq études chez l'homme (Medendorp, Goltz, & Vilis, 2005; Moon et al., 2007; Nyffeler, Rivaud-Péchoux, Pierrot-Deseignilly, Diallo, & Gaymard, 2007; Nyffeler, Hartmann, Hess, & Muri, 2008; Van Der Werf, Jensen, Fries, & Medendorp, 2008) ont montré que le cortex pariétal postérieur pourrait jouer un rôle dans ce processus. La seconde structure qui pourrait être impliquée dans cette inversion de vecteur est le FEF (Moon et al., 2007).

Les différentes aires corticales que nous venons de décrire projettent sur le colliculus supérieur qui va intégrer les informations visuelles, ainsi que d'autres informations sensorielles et les transformer en une commande motrice. Ces aires projettent également vers les ganglions de la base qui sont une structure clé dans le contrôle de la production de mouvements volontaires (Hikosaka, Takikawa, & Kawagoe, 2000). Les ganglions de la base contrôlent la production des saccades en maintenant une inhibition tonique du colliculus supérieur et ils contribuent à l'initiation des saccades en levant cette inhibition.

2. Le colliculus supérieur et l'intégration sensori-motrice

Le colliculus supérieur joue un rôle central dans l'intégration sensorimotrice liée à la production de saccades (King, 2004) car il reçoit des afférences d'aires sensorielles et sensori-motrices et projette sur des structures pré-motrices et motrices du tronc cérébral (Figure 6). Il

fait partie de la voie finale commune aux saccades réactives et aux saccades volontaires pour la production de mouvements rapides des yeux. Le colliculus supérieur est localisé au niveau du toit du mésencéphale et présente une structure laminaire avec trois couches superficielles et quatre couches profondes, différant sur le plan anatomique et fonctionnel (May, 2006).

Les couches superficielles du colliculus supérieur. Ces couches sont purement visuelles et reçoivent des afférences directement de la rétine ou indirectement via le cortex visuel. Les neurones de ces couches déchargent préférentiellement pour des stimuli présentés dans une zone limitée du champ visuel, appelée champ récepteur visuel de ces neurones (Goldberg & Wurtz, 1972). Les neurones situés au niveau de la partie rostrale répondent à des stimuli visuels proches de la fovéa. À l'inverse, les neurones situés dans la partie caudale de cette structure sont activés par des stimuli plus périphériques. Cette organisation des neurones en fonction de la position de leur champ récepteur représente ainsi une carte topographique de l'espace visuel organisée de façon rétinotopique (Gaither & Stein, 1979). Les couches visuelles du colliculus supérieur projettent vers les couches profondes sensori-motrices (Hall & Lee, 1997).

Les couches profondes du colliculus supérieur. Ces couches jouent un rôle dans l'orientation du regard dans l'espace grâce à leur implication dans les mouvements combinés de la tête et des yeux (Wurtz & Albano, 1980). Comme nous nous sommes focalisés sur l'orientation du regard en tête fixe, nous aborderons **uniquement le rôle du colliculus supérieur dans les mouvements des yeux**. Ces couches profondes ont des fonctions sensorielles car elles reçoivent des afférences multi-sensorielles (auditives, visuelles, somatosensorielles – Groh & Sparks, 1996; Jay & Sparks, 1984) en provenance des aires occipitales, pariétales, frontales et des couches superficielles du colliculus supérieur. Elles ont également des fonctions motrices car elles projettent vers des structures pré-motrices du tronc cérébral (Harting, 1977) et contiennent des neurones montrant une activité liée à l'exécution des saccades. En effet, les neurones des couches profondes déchargent 18 à 20 ms avant le début de saccades (Sparks & Jay, 1986). Ils sont activés pour des saccades dirigées vers une région limitée de l'espace visuel, appelée champ de mouvement de ces neurones (Schiller & Koerner, 1971; Sparks, Holland, & Guthrie, 1976; Wurtz & Goldberg, 1972). Au sein de la partie caudale du colliculus supérieur, les neurones sont activés pour des saccades horizontales de grande amplitude, alors que ceux du pôle rostral déchargent pour des saccades horizontales de faible amplitude (Figure 7).

Le long de l'axe médio-latéral du colliculus, les neurones déchargent pour des saccades verticales. Ainsi ces neurones sont organisés en une carte motrice spatiale et, cette carte motrice est alignée avec la carte visuelle des couches superficielles du colliculus (Mohler & Wurtz, 1976; Sparks et al., 1976). Dans la suite de ce paragraphe, ces neurones seront appelés neurones saccadiques du colliculus supérieur.

Au sein du pôle rostral des couches profondes du colliculus supérieur, se situent des neurones dits de fixation, actifs pendant les phases de fixation et empêchant le déclenchement non désiré de saccades vers des distracteurs (Munoz & Wurtz, 1992; Munoz & Wurtz, 1993b; Munoz & Wurtz, 1993a). Cette inhibition de la production de saccades se fait via des projections excitatrices sur les neurones omnipauses du générateur saccadique (Pare & Guitton, 1994; Raybourn & Keller, 1977) et des projections inhibitrices sur les neurones saccadiques du colliculus supérieur. Par contre, ces neurones de fixation cessent de décharger avant et pendant les saccades. Les neurones saccadiques du colliculus supérieur émettent une bouffée de potentiels d'action à haute fréquence avant le début d'une saccade dans leur champ de mouvement. Les caractéristiques de cette décharge vont définir la vitesse des saccades, tandis que l'amplitude et la direction des saccades vont être déterminées par la position de la population de neurones actifs au sein de la carte motrice colliculaire (Figure 7 – Schiller & Koerner, 1971; Sparks et al., 1976; Wurtz & Goldberg, 1972). Des lésions ou des inactivations du colliculus supérieur n'empêchent pas la production de saccades (sauf des saccades expresses : étude de Schiller et al., 1987), mais vont conduire à une augmentation de leur latence et à une réduction de leur précision. Un réseau n'impliquant pas le colliculus supérieur pourrait compenser le dysfonctionnement colliculaire et permettre ainsi la production presque normale de saccades.

Les voies de sortie principales du colliculus supérieur dans le cadre de la production de mouvements saccadiques sont au nombre de trois. La voie descendante vers les noyaux pré-moteurs et moteurs du tronc cérébral permet la production de saccades (Wurtz & Albano, 1980). La voie descendante vers le cervelet et sa région oculomotrice joue un rôle dans le contrôle de la précision des saccades. Enfin, la voie ascendante qui passe par les neurones relais du thalamus médio-dorsal transmet une copie de la commande motrice du mouvement au champ oculomoteur frontal. Cette copie efférente est utilisée par le cerveau pour garder une trace du mouvement et peut permettre de prédire les conséquences sensorielles de ce mouvement (Sommer & Wurtz, 2008; Wurtz & Sommer, 2004; Wurtz, 2008).

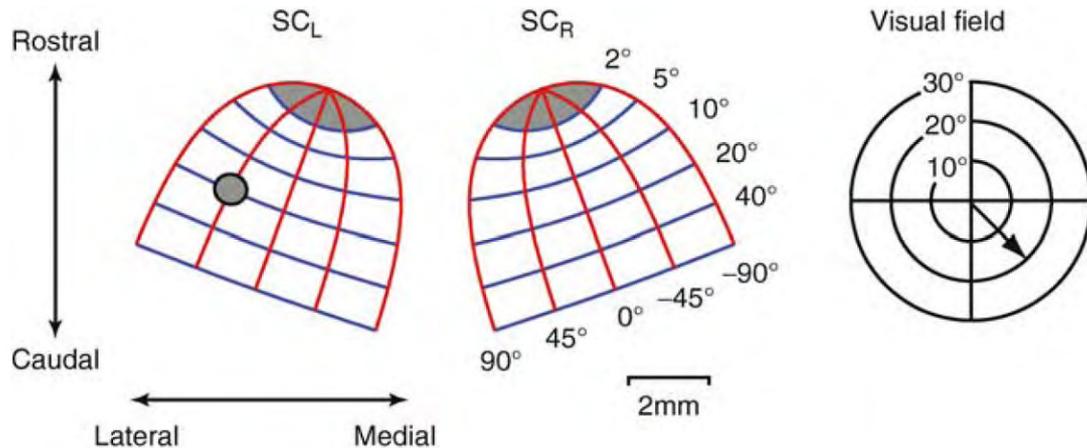


Figure 7 : Carte motrice du colliculus supérieur du singe pour les mouvements oculaires saccadiques.

Le graphe sur la droite montre une représentation du champ visuel en coordonnées polaires. L'exemple d'un vecteur saccadique est indiqué par une flèche sur ce graphe. La partie gauche de cette figure montre le colliculus supérieur gauche (SC_L) et le colliculus supérieur droit (SC_R) avec les courbes saccadiques d'iso-amplitudes (bleues) et d'iso-directions (rouges). Dans le cas d'une saccade correspondant au vecteur représenté dans la partie droite de cette figure, la plus grande activité neuronale va apparaître au niveau du SC_L à l'emplacement du point gris. Les zones grisées au sein des parties rostrales des deux colliculi indiquent la localisation de la zone de fixation.

Figure extraite du livre *Encyclopedia of Neuroscience* (Binder, Hirokawa, & Windhorst, 2008).

3. Le générateur saccadique

Le générateur saccadique permettant la production de saccades horizontales est localisé au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral. Il génère une activation qui est transmise aux motoneurones des noyaux oculomoteurs dont le rôle est d'activer les muscles extra-oculaires agonistes et d'inhiber les antagonistes afin de produire une saccade dans une direction donnée. Pour produire une saccade, les motoneurones ont une décharge de type « *pulse-step* ». La décharge de type *pulse* correspond au signal phasique qui induit le déplacement rapide des yeux malgré les forces visqueuses s'exerçant sur l'œil. La décharge dite *step* est le signal tonique maintenant les yeux dans leur nouvelle position à l'issue de chaque mouvement. Cette décharge de type « *pulse-step* » des motoneurones provient de l'activité de différentes classes de neurones du générateur saccadique, répartis dans le tronc cérébral. Les neurones responsables de l'activité *step* sont :

- Les **neurones toniques (TN)** : ces neurones sont localisés au niveau du noyau prepositus hypoglossi (NPH) et du noyau vestibulaire médian (Figure 8 – Langer, Kaneko, Scudder, & Fuchs, 1986). La décharge excitatrice tonique de ces neurones est proportionnelle à la position horizontale des yeux.

La décharge de type *pulse* des motoneurones oculomoteurs provient de trois sortes de neurones pré-moteurs présentant des patterns d'activités variés (Buttner & Buttner-Ennever, 2006; Horn, Buttner-Ennever, & Buttner, 1996; Horn, 2006; Leigh & Kennard, 2004; Moschovakis et al., 1996; Ramat, Leigh, Zee, & Optican, 2007; Scudder, Kaneko, & Fuchs, 2002; Sparks, 2002) :

- les **Short-Lead Burst Neurons (SLBN)** : ces neurones n'ont aucune activité pendant les périodes de fixation. Ils présentent une bouffée de décharge ~10-12ms avant le début des saccades ipsiversives et cette activité phasique s'arrête une dizaine de millisecondes avant la fin de la saccade. Leur taux de décharge est corrélé avec la vitesse des yeux, le nombre de potentiel d'action lors de cette décharge est proportionnel à l'amplitude de la saccade et la durée de la décharge définit la durée de la saccade. Ils reçoivent des afférences excitatrices des Long-Lead Burst Neurons (LLBN) et des neurones du noyau fastigial controlatéral (cervelet – Figure 9). Leur activité est inhibée par les neurones omnipauses (OPN) et par les Inhibitory Burst Neuron (IBN) controlatéraux. Ces SLBNs sont de deux types :

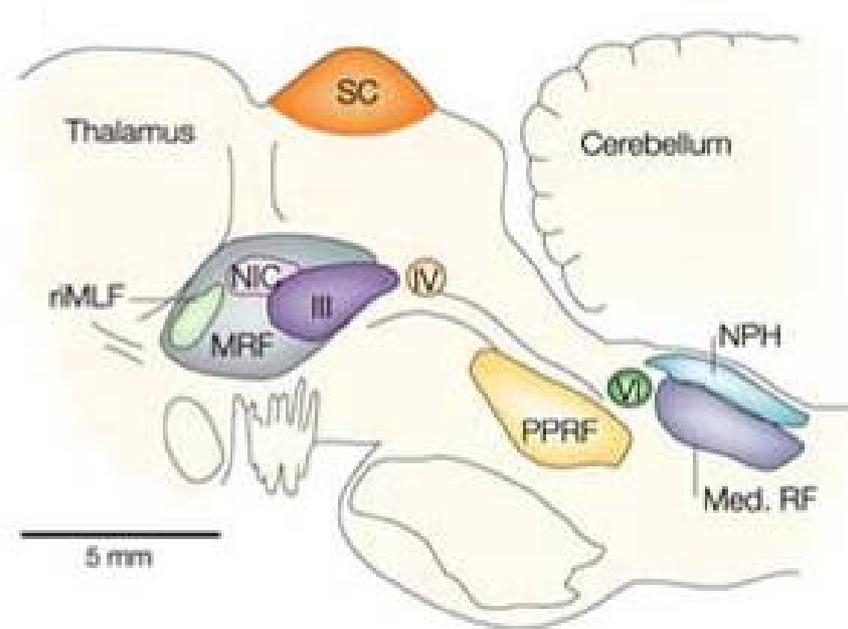


Figure 8 : Localisation des noyaux oculomoteurs et des différentes structures composant le générateur saccadique.

III : *oculomotor nucleus* – IV : *trochlear nucleus* – VI : *abducens nucleus* – Med. RF : *Medullary Reticular Formation* – MRF : *Midbrain Reticular Formation* – NIC : *Interstitial nucleus of Cajal* – NPH : *Nucleus Prepositus Hypoglossi* – PPRF : *Paramedian Pontine Reticular Formation* – riMLF : *rostral interstitial nucleus of the Medial Longitudinal Fasciculus* – SC : *Superior Colliculus*

Figure extraite de Sparks (2002).

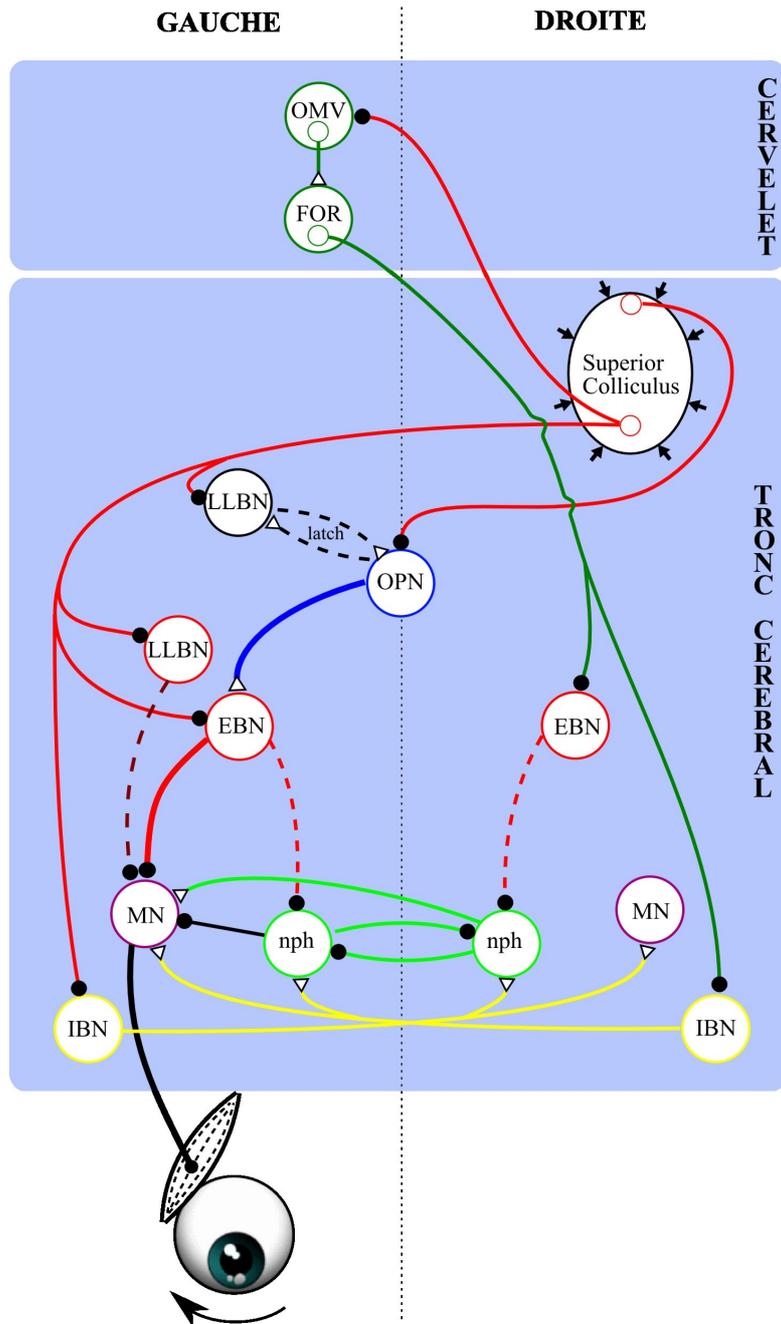


Figure 9 : Schéma des connexions anatomiques des neurones du colliculus supérieur, du générateur saccadique et du cervelet oculomoteur pour des saccades horizontales vers la gauche (Figure modifiée de Scudder, 2002).

Les connexions excitatrices (cercle plein noir) et inhibitrices (triangles blancs) sont représentées sur cette figure. Les flèches convergeant sur le colliculus supérieur (Superior Colliculus) matérialisent le rôle intégrateur de cette structure. Les traits en pointillés indiquent des projections hypothétiques (non démontrées expérimentalement) proposées par certains auteurs.

Tronc cérébral : EBN : *Excitatory Burst Neuron* – IBN : *Inhibitory Burst Neuron* – latch : circuit inhibiteur réciproque prévenant la décharge des OPN pendant les saccades – LLBN : *Long-Lead Burst Neuron* – MN : *Motoneuron* – nph : *nucleus prepositus hypoglossi* – OPN : *Omnipause Neuron*.

Cervelet : FOR : *Fastigial Oculomotor Region* – OMV : *Oculomotor Vermis*

- **Excitatory Burst Neurons (EBN)** : ces neurones sont situés au niveau de la formation réticulée pontique paramédiane (PPRF - Figure 8). Ils possèdent des synapses excitatrices avec les motoneurones du noyau abducens ipsilatéral ainsi qu'avec les neurones toniques (Figure 9). Ces neurones fournissent la principale activité excitatrice responsable de la décharge de type pulse des motoneurones ipsilatéraux.
- **Inhibitory Burst Neurons (IBN)** : ces neurones sont localisés au niveau de la formation réticulée bulbaire (Med RF - Figure 8) et ont des connexions inhibitrices avec les motoneurones du noyau abducens controlatéral, ainsi qu'avec les EBNs et IBNs controlatéraux. Lors de la production de saccades ipsiversives (dirigées du côté des IBNs), ces IBNs sont responsables d'une pause dans la décharge des motoneurones controlatéraux (Figure 9).

- Les **Long-Lead Burst Neurons (LLBN)** : ces neurones sont répartis dans différentes zones de la formation réticulée du tronc cérébral, par exemple au niveau de la PPRF et de la Med RF (parmi les SLBNs – Figure 8), du noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP) et de la formation réticulaire mésencéphalique centrale (cMRF). Les LLBN commencent à décharger ~40-100 ms avant le début des saccades et atteignent leur pic d'activité au moment de la saccade. Ils reçoivent des afférences des couches profondes du colliculus supérieur ainsi que des aires oculomotrices du cortex frontal. Ces LLBNs auraient deux rôles potentiels. Le premier serait de relayer des informations sur l'amplitude de la saccade à effectuer aux SLBNs ainsi qu'au cervelet. Le deuxième serait d'envoyer un signal aux neurones omnipauses, via les SLBNs, qui permettrait de stopper l'activité de ces neurones (Figure 9).

- Les **neurones omnipauses (OPN)** sont situés dans le noyau interstitiel du raphé (partie caudale de la formation réticulée paramédiane – Buttner-Ennever, Cohen, Pause, & Fries, 1988). Ces neurones ont une activité tonique pendant les périodes de fixation et les mouvements oculaires lents. Cette activité provient de la stimulation excitatrice des neurones de fixation du colliculus supérieur (Büttner-Ennever, Horn, Henn, & Cohen, 1999), ainsi que d'autres afférences en provenance d'aires corticales (FEF, SEF) et du noyau fastigial du cervelet. En exerçant une inhibition sur les SLBNs, l'activité tonique des OPNs prévient la production de saccades. L'activité des OPNs est arrêtée avant le début de la décharge des SLBNs et se termine avant la fin des saccades. L'inhibition de ces OPNs serait déclenchée par un signal bref provenant du colliculus supérieur via des

LLBNs. Cette inhibition des OPN serait maintenue pendant toute la durée de la saccade grâce à un signal qui proviendrait de LLBNs, via des inter-neurones inhibiteurs hypothétiques appelés *latch cells*.

Le générateur saccadique envoie des connexions aux motoneurones pour produire une saccade (Figure 6). Il envoie également des connexions en direction de la région oculomotrice du cervelet qui joue un rôle de contrôleur qualité et modulateur de la saccade.

4. Le cervelet oculomoteur

Le cervelet (Figure 10A) est un acteur clé dans le contrôle de la précision des mouvements. Les lobules VI et VII du vermis cérébelleux (vermis oculomoteur) ainsi que la partie caudale du noyau fastigial (région fastigiale oculomotrice) sur laquelle ils projettent sont les acteurs principaux dans le contrôle des saccades (voir pour revues : Buttner & Buttner-Ennever, 2006; Girard & Berthoz, 2005; Glickstein, Sultan, & Voogd, 2011; Pelisson, Goffart, & Guillaume, 2003; Ramat et al., 2007). Ces deux régions sont également appelées cervelet oculomoteur et font partie du cervelet médio-postérieur. Ces structures reçoivent des informations saccadiques et visuelles en provenance du FEF et du colliculus supérieur via des noyaux relais du tronc cérébral (Figure 6 – Figure 9). Les voies afférentes au cervelet sont au nombre de deux. Voici la description des afférences spécifiques au vermis oculomoteur et au noyau fastigial (Figure 10B) :

- Les **fibres grimpantes** projetant sur les cellules de Purkinje du vermis oculomoteur et sur les neurones fastigiaux proviennent de l'olive accessoire caudale médiale. Celle-ci reçoit de nombreuses afférences des couches profondes du colliculus supérieur. Les fibres grimpantes exercent une puissante activation des cellules de Purkinje et sont responsables de l'activité de type *complex-spike* de ces cellules, c'est-à-dire une succession très rapide de 2 à 4 potentiels d'action amples (Keller, 1989). Selon les principaux modèles du rôle du cervelet, l'activité des fibres grimpantes coderait un signal d'erreur motrice (distance de l'effecteur à la cible).

- Les **fibres moussues** afférentes au lobule vermien VII proviennent bilatéralement du NRTP (générateur saccadique) et des noyaux du pont, qui reçoivent de nombreuses connexions du FEF et du colliculus supérieur (voir pour revue : Voogd & Barmack, 2006). Les fibres moussues transmettent des informations à la fois sensorielles et motrices provenant de neurones LLBNs (NRTP). L'activation des cellules de Purkinje par le système des fibres moussues, par l'intermédiaire des cellulaires granulaires, résulte en une activité de type *simple-spike*, c'est-à-dire un unique potentiel d'action (Keller, 1989).

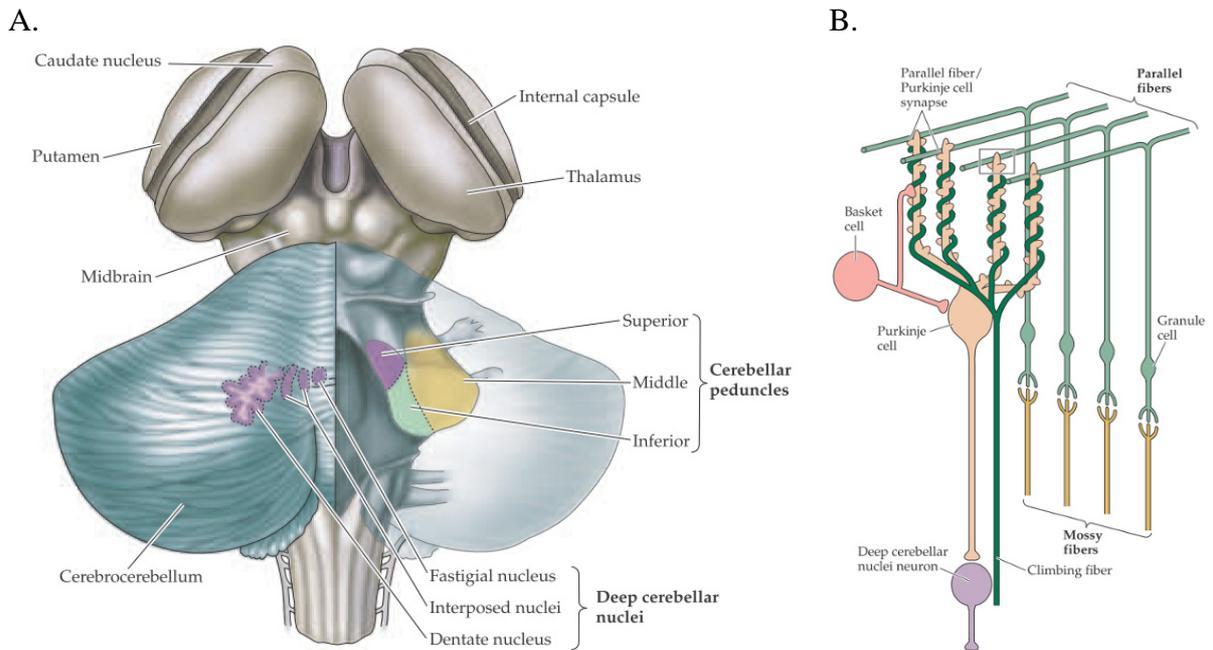


Figure 10 : Organisation générale du cervelet (A) et neurones du cervelet (B).

(A) : Vue dorsale du cervelet gauche avec une illustration de la localisation des noyaux profonds (*deep cerebellar nuclei*). (B) : Diagramme montrant les afférences aux cellules de Purkinje par les fibres parallèles et les fibres grimpantes. Les sorties des cellules de Purkinje sont les noyaux profonds cérébelleux.

Figure extraite de Neuroscience (Purves, 2005).

Le vermis oculomoteur. La microstimulation des neurones saccadiques du vermis oculomoteur induit la production de saccades ipsilatérales (Fujikado & Noda, 1987). Des lésions du vermis oculomoteur chez l'homme et chez le primate provoquent des hypométries ou hypermétries saccadiques, révélant le rôle de cette structure dans la précision des saccades individuelles (Barash et al., 1999; Ritchie, 1976; Takagi, Zee, & Tamargo, 1998). L'enregistrement des cellules de Purkinje de cette région montre une décharge en relation avec le déclenchement des saccades (voir pour revue : Robinson & Fuchs, 2001; Voogd & Barmack, 2006). Ohtsuka & Noda (1995) ont décrit plusieurs types de décharge des cellules de Purkinje, couplés avec la production des saccades : une bouffée, une décharge tonique, une pause... Et plus récemment, Thier, Dicke, Haas, & Barash (2000) ont montré que l'activité *simple-spike* d'une population de cellules de Purkinje code la durée de la saccade.

Parce que la production des saccades réactives et des saccades volontaires repose sur des substrats neuronaux partiellement séparés, des auteurs ont testé si le vermis oculomoteur avait une contribution qui variait en fonction du type de saccades (Kojima, Soetedjo, & Fuchs, 2010b). Pour ce faire, ils ont enregistré l'activité des cellules de Purkinje pendant l'exécution de ces deux types de saccades. Ils montrent une décharge globalement similaire pour les différentes saccades testées, indiquant ainsi un rôle commun du vermis oculomoteur dans le contrôle des deux catégories de saccades.

La région fastigiale oculomotrice. Suite à une inactivation bilatérale des noyaux fastigiaux, les saccades horizontales sont hypermétriques, alors qu'une inactivation unilatérale entraîne une hypermétrie des saccades ipsiversives et une hypométrie des saccades contraversives (Buttner, Straube, & Spuler, 1994; Iwamoto & Yoshida, 2002; Pelisson, Goffart, Guillaume, & Quinet, 2003; Robinson, Straube, & Fuchs, 1993; Vilis & Hore, 1981). L'enregistrement de neurones de la région oculomotrice fastigiale suggère que la bouffée d'activité pré-saccadique (~8 ms avant le début des saccades) de ces neurones encoderait la durée (et donc l'amplitude) des saccades controlatérales. De plus, la survenue d'une bouffée d'activité tardive encoderait l'arrêt des saccades ipsilatérales (Ohtsuka & Noda, 1991). La stimulation expérimentale de neurones de la partie caudale du noyau fastigial provoque des saccades controlatérales (Noda et al., 1988; Quinet & Goffart, 2009; Ron & Robinson, 1973).

La voie de sortie du cervelet passe par les projections GABAergiques des cellules de Purkinje sur les noyaux profonds du cervelet, le noyau fastigial dans le cas des mouvements saccadiques. Les neurones du noyau fastigial influent à leur tour sur l'activité des neurones pré-moteurs controlatéraux (EBN et IBN) et des neurones omnipauses controlatéraux (Figure 9). Par leur action sur ces neurones, ils modulent l'amplitude des saccades. Dans les modèles actuels, seul le cervelet médio-postérieur (vermis et noyau fastigial) est impliqué dans le contrôle de la précision des saccades. Pourtant deux études en électrophysiologie (Mano, Ito, & Shibutani, 1991; Ron & Robinson, 1973) et trois études en IRMf chez l'homme (Dieterich, Bucher, Seelos, & Brandt, 2000; Hayakawa, Nakajima, Takagi, Fukuhara, & Abe, 2002; Schraa-Tam et al., 2009) suggèrent l'implication d'autres zones du cervelet dans le contrôle des saccades. Dans la partie expérimentale de cette thèse, nous reviendrons sur le rôle que pourraient jouer ces autres structures cérébelleuses dans le contrôle des saccades.

La production de saccades repose sur un réseau neuronal dense et bien décrit. Au niveau du cortex cérébral, la production de saccades réactives implique préférentiellement le cortex pariétal, tandis que le déclenchement de saccades volontaires fait intervenir le cortex frontal. L'intégration sensori-motrice a lieu au niveau du colliculus supérieur qui envoie des informations relatives à l'amplitude et à la direction de la saccade au générateur saccadique. En parallèle de cette chaîne sensori-motrice, le vermis oculomoteur et la partie caudale du noyau fastigiale sont impliqués dans le maintien des performances saccadiques.

Les mécanismes d'adaptation saccadique

Dans la partie précédente, nous avons indiqué que les saccades sont des mouvements précis. Toutefois, il peut arriver, pour diverses raisons, que les performances saccadiques soient dégradées. Du fait de leur grande rapidité, aucune information sensorielle ne peut être utilisée pour modifier les saccades au cours de leur exécution (sauf de très faibles corrections observées dans le cas de saccades de grande amplitude, cf. Gaveau et al., 2003). Pourtant, en cas d'imprécision répétée, notre cerveau possède des mécanismes qui vont modifier l'amplitude et/ou la direction des saccades afin de rétablir leur précision. Par exemple, lorsque les saccades d'un sujet manquent systématiquement leur cible, l'erreur à la fin de la saccade entre la position des yeux et la position de la cible à atteindre va être progressivement corrigée. Cette correction s'effectue via une adaptation graduelle de l'amplitude ou de la direction de la saccade vers la cible, qui permet ainsi aux yeux du sujet d'atteindre leur cible en une seule saccade précise. L'adaptation saccadique **maintient** la précision des saccades lors de perturbations progressives, telles que la croissance ou le vieillissement, mais également lors d'imprécisions fortes et répétées. Cette adaptation se caractérise par une modification de la commande motrice envoyée par le système nerveux central aux muscles extra-oculaires. Elle repose sur des modifications plastiques centrales, c'est-à-dire des changements électrophysiologiques et éventuellement morphologiques des neurones, comprenant des modifications du nombre de synapses et de la force de la transmission synaptique. Les changements plastiques associés à cette adaptation saccadique et leurs structures sous-jacents sont encore méconnus, alors que si l'on prend l'exemple du réflexe vestibulo-oculaire, nous savons depuis déjà quelques années que son adaptation dépend d'une dépression à long-terme des cellules de Purkinje (voir pour revue : Ito, 1989). **L'objectif de ce travail de thèse a alors été de comprendre les mécanismes d'adaptation saccadique et d'appréhender les substrats neuronaux sous-jacents.**

Dans cette partie, nous allons d'abord présenter les travaux qui ont mis en évidence l'existence de ces mécanismes d'adaptation saccadique. Nous nous consacrerons ensuite à développer les différentes propriétés de cette adaptation saccadique.

I. L'adaptation saccadique et ses précurseurs

A. Maintien des performances motrices tout au long de la vie d'un individu

Maintenir la précision des saccades tout au long de la vie d'un individu est essentiel pour avoir accès à une bonne vision. Munoz, Broughton, Goldring, & Armstrong (1998) ont enregistré les saccades chez des individus âgés de 8 ans à 79 ans. Pour cette tranche d'âge testée, les saccades produites sont normométriques (Munoz et al., 1998). Pourtant pendant la croissance ou au cours du vieillissement, la force et la tonicité des muscles extra-oculaires varient. Ceci implique que les modifications de ces muscles pourraient être compensées par des variations des commandes motrices qui leur sont envoyées.

Nos muscles extra-oculaires nous permettent de produire en moyenne 2 à 3 saccades par seconde. On peut supposer qu'en fin de journée, une certaine fatigue musculaire s'installe. Toutefois, deux études *in vitro* ont montré que les muscles extra-oculaires possèdent une grande résistance à la fatigue (Frueh, Hayes, Lynch, & Williams, 1994; Kaminski & Richmonds, 2002). Une étude *in vivo* chez le singe a confirmé ce résultat (Prsa, Dicke, & Thier, 2010). Les auteurs ont stimulé à une même intensité le noyau abducens avant et après une expérience induisant de la fatigue (répétition de plus de trois cents saccades). Si la fatigue induite affectait les muscles extra-oculaires, alors les saccades produites par stimulation à la fin de l'expérience devraient être plus petites –ou plus lentes– que celles produites au début. Or les saccades induites par la stimulation sont identiques avant et après cette expérience, soutenant l'idée de la résistance des muscles extra-oculaires à la fatigue.

Malgré cette résistance des muscles extra-oculaires à la fatigue, l'exécution répétée de saccades peut conduire à une modification de la relation stéréotypée entre l'amplitude des saccades et leur pic de vitesse et durée (Chen-Harris, Joiner, Ethier, Zee, & Shadmehr, 2008; Fuchs & Binder, 1983; Golla et al., 2008; Straube, Fuchs, Usher, & Robinson, 1997; Xu-Wilson, Chen-Harris, Zee, & Shadmehr, 2009a; Xu-Wilson, Zee, & Shadmehr, 2009b). En effet, plusieurs études montrent une tendance à la diminution de la vitesse des saccades qui serait liée à des processus cognitifs tels qu'une modification de la motivation des sujets, une fatigue mentale, ... Associée à cette diminution de vitesse, une augmentation de durée des saccades maintient l'amplitude des saccades constante (Figure 11). Cette modification de durée des saccades pourrait correspondre à un type d'adaptation sous contrôle du cervelet car des patients avec une ataxie spinocérébelleuse de type 6 (Figure 11 - Xu-Wilson et al., 2009a) ou avec des lésions du vermis cérébelleux (Golla et al., 2008) montrent une baisse de vitesse saccadique liée à la fatigue non compensée par une augmentation de durée des saccades.

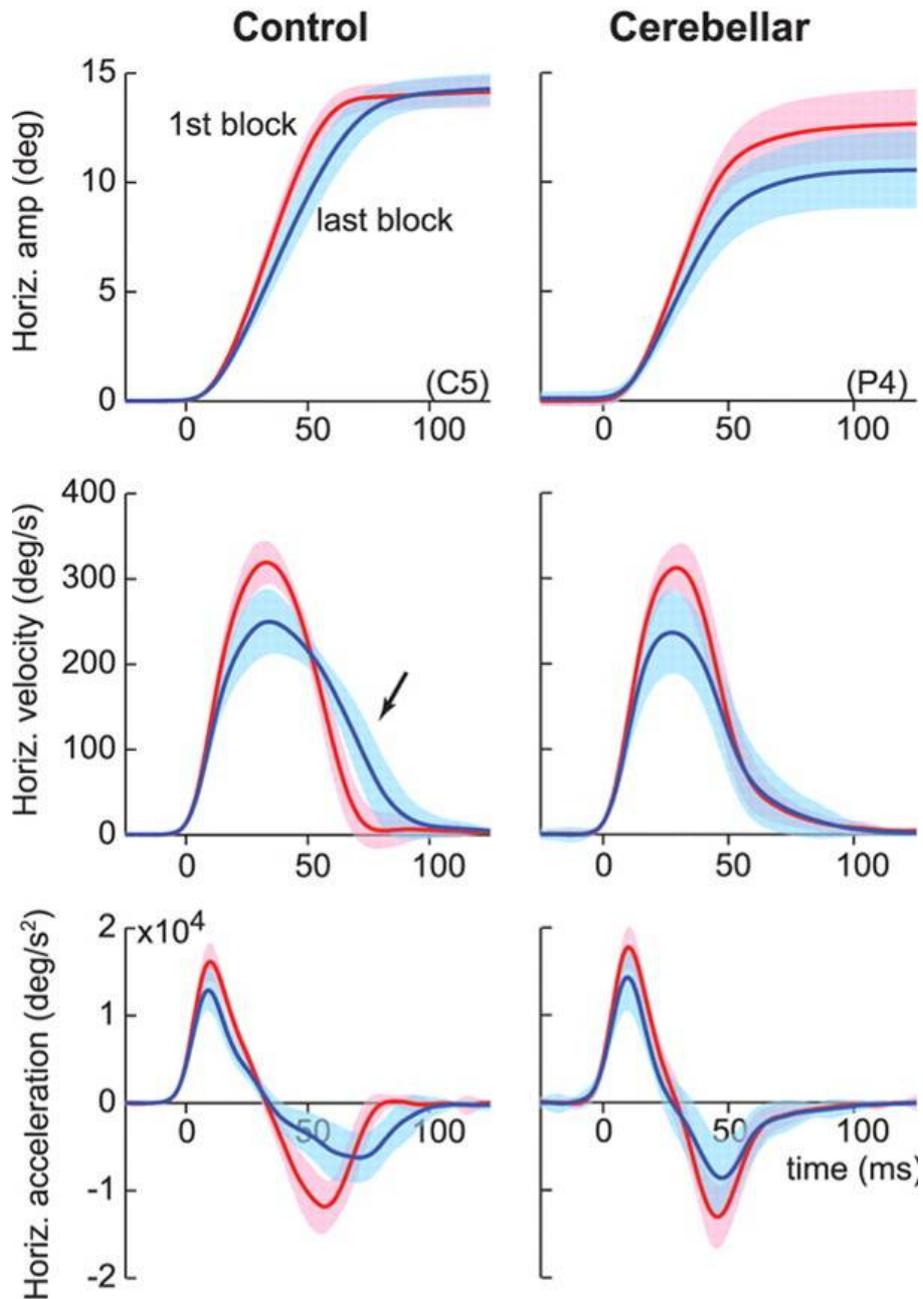


Figure 11 : Les patients cérébelleux ne peuvent pas corriger pour des variabilités de la commande saccadique.

Tracés moyen d'amplitude, de vitesse et de décélération pour les premiers (rouge) et derniers (bleu) blocs d'une expérience de plus de 600 saccades, en réponse à une cible présentée à 15° chez un sujet contrôle et un patient cérébelleux représentatifs. Dans le dernier bloc, les saccades du sujet contrôle et du patient sont initiées avec une vitesse réduite, mais seul le sujet contrôle compense ce ralentissement pour maintenir l'amplitude totale, grâce à une augmentation de la durée de décélération (flèche).

Figure extraite de Xu-Wilson et al., (2009a).

Tous les jours et tout au long de notre vie, la précision de nos mouvements saccadiques est maintenue grâce à des modifications des commandes motrices envoyées aux muscles extra-oculaires.

B. L'adaptation saccadique dans des conditions pathologiques

Les mouvements oculaires de patients présentant une parésie monoculaire ont été enregistrés (Abel, Schmidt, Dell'Osso, & Daroff, 1978; Kommerell, Olivier, & Theopold, 1976). Lorsqu'ils effectuent des saccades dans la direction de la parésie, l'œil faible réalise un mouvement trop court (hypométrique) pour atteindre l'objet d'intérêt alors que l'œil sain réalise un mouvement normométrique, plaçant l'image de l'objet d'intérêt au niveau de la fovéa. Dans l'étude d'Abel et al. (1978) un patch est placé sur l'œil sain du patient, n'autorisant la vision que par l'intermédiaire de l'œil parétique. Après 5 jours de vision monoculaire, les saccades de l'œil parétique sont redevenues normométriques alors que celles de l'œil sain sont clairement hyperméttriques (voir Figure 12, exemple chez le singe). Ainsi, l'exposition à la vision par l'œil parétique a permis de rétablir la précision des saccades de cet œil mais en augmentant simultanément l'amplitude des saccades de l'œil sain. Ceci montre que le retour à la normométrie pour les saccades de l'œil parétique n'est pas due à une récupération de la parésie mais bien à une modification adaptative de la commande nerveuse envoyée aux muscles extra-oculaires des deux yeux. Ces changements adaptatifs reposent sur la capacité de notre cerveau à modifier ses connexions ou la force des transmissions synaptiques suite à des expériences : c'est la plasticité cérébrale. Dans l'étude de Kommerell et al. (1976), les auteurs présentent les données d'un patient habitué à utiliser non pas son œil sain mais son œil parétique car ce dernier a une acuité visuelle plus élevée que l'œil sain. Ce patient effectue des saccades normales avec son œil atteint mais des saccades hyperméttriques avec l'œil sain. Toutefois, si un patch est placé sur l'œil atteint, les auteurs montrent un retour à la normalité pour l'amplitude des saccades de l'œil sain et une hypométrie pour l'œil parétique. Ainsi, dans ces conditions de déficit monoculaire, les mécanismes de plasticité oculomotrice permettent de rétablir la précision des saccades de l'œil autorisé à voir, et ceci aussi bien par le biais d'une augmentation que d'une diminution d'amplitude.

Une étude très similaire à celles présentées ci-dessus a été effectuée chez des singes, pour lesquels la parésie avait été induite au niveau monoculaire par la section des tendons des muscles extra-oculaires (ténectomie - Optican & Robinson, 1980). Suite à la ténectomie, les saccades de l'œil parétique sont hypométriques, alors que celles de l'œil sain sont

normométriques (Figure 12A). Les auteurs montrent qu'en plaçant un patch sur l'œil normal du singe, celui-ci effectue dans un premier temps un grand nombre de petites saccades avec son œil faible avant d'atteindre la cible (Figure 12B). Cinq jours après le début du port du patch, les saccades de l'œil parétique sont complètement normométriques alors que celles de l'œil normal sont devenues largement hyperméttriques (Figure 12C). Les auteurs montrent ainsi pour la première fois l'existence de mécanismes de plasticité saccadique chez le singe, similaires à ceux identifiés chez l'homme.

Les saccades sont des mouvements conjugués des deux yeux. Dans les études présentées précédemment, les mécanismes d'adaptation décrits entraînent une modification conjuguée des deux yeux. En effet, lorsque c'est l'œil parétique qui a accès aux informations visuelles, celui-ci effectue des saccades normométriques et l'œil sain produit des saccades trop grandes par rapport à l'amplitude attendue. Inversement, lorsque c'est l'œil sain qui voit, les saccades de cet œil sont normométriques alors que celles de l'œil atteint ont des amplitudes très petites. Ceci s'explique par le fait que la commande envoyée aux deux yeux a été modifiée conjointement. Il a toutefois été montré chez des singes avec un œil parétique que, si aucun patch n'est porté pendant 22 à 50 jours (c'est-à-dire que les deux yeux ont accès à l'information visuelle), alors les mouvements saccadiques des deux yeux peuvent redevenir précis (Snow, Hore, & Vilis, 1985). Ceci illustre alors le fait que l'amplitude des mouvements saccadiques pourrait être modifiée conjointement lorsqu'un œil seul est autorisé à voir mais que des modifications non-conjuguées peuvent également avoir lieu. Il semble surprenant dans un premier temps que seule cette étude mette en avant cette modification non-conjuguée pour les deux yeux. Toutefois, les constantes de temps qui permettent d'obtenir des mouvements oculaires de même amplitude pour les deux yeux (adaptation non-conjuguée) sont légèrement plus longues que les constantes de temps de l'adaptation conjuguée, révélées dans les études précédentes. En effet, Snow et al. (1985) obtiennent des saccades de même amplitude pour les deux yeux après vingt-deux à cinquante jours de vision binoculaire. Dans les études précédentes (Abel et al., 1978; Kommerell et al., 1976; Optican & Robinson, 1980), les patients n'ont eu accès à la vision binoculaire pendant seulement 15 et 21 jours avant d'être testés, alors que les singes avaient leur œil faible caché immédiatement après la ténectomie. De plus, il est important de noter que le cas rapporté par Kommerell et al. (1976) est celui d'un patient qui a « appris à supprimer son œil droit (œil sain) » car l'acuité de cet œil est faible. Cette adaptation non-conjuguée des deux yeux pourrait nécessiter une vision binoculaire de qualité et plus de temps à se mettre en place qu'une adaptation conjuguée.

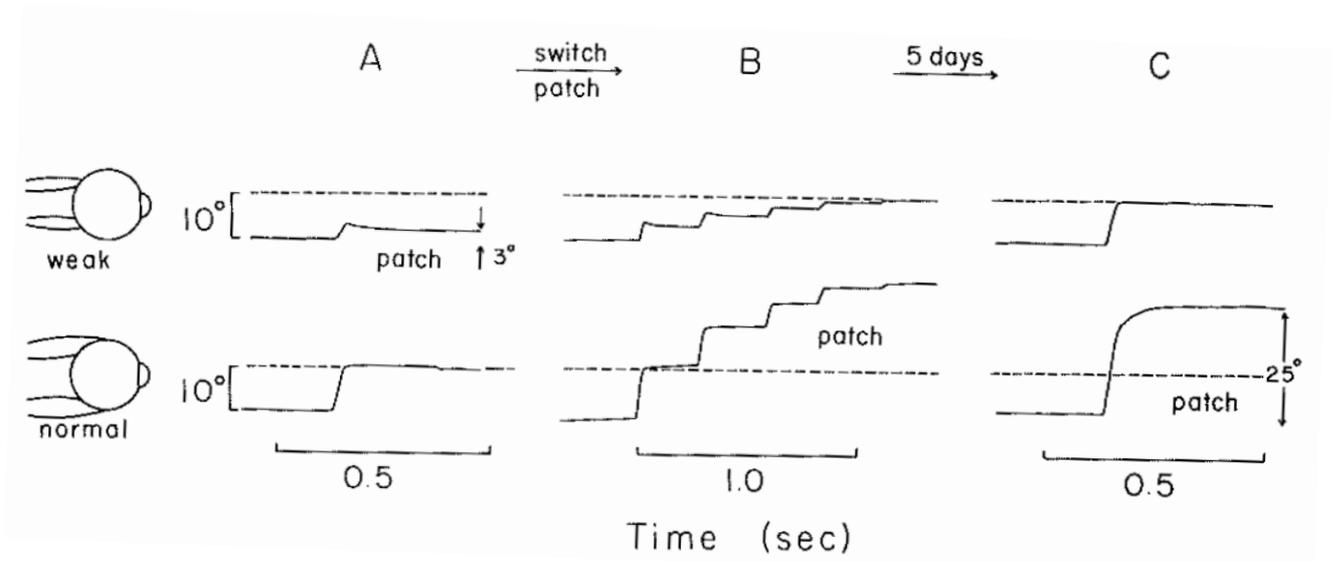


Figure 12 : Adaptation saccadique chez un singe ayant subi une ténectomie monoculaire.

Figure extraite d'Optican & Robinson (1980).

C. Un protocole ingénieux et non-invasif pour induire l'adaptation saccadique

C'est en 1967 que McLaughlin décrit pour la première fois un paradigme qui va permettre de modifier l'amplitude des saccades de façon non-invasive, en créant une imprécision saccadique artificielle. Il pose l'hypothèse que, étant donné que les saccades sont des mouvements trop rapides pour être modifiés en cours de réalisation, le système saccadique pourrait posséder la capacité de corriger ses erreurs lorsque celles-ci se répètent. Cette correction se traduirait par une modification progressive d'amplitude des saccades afin de réduire la probabilité que cette erreur se produise. Cette hypothèse est testée grâce à un paradigme qui consiste à déplacer une cible de sa position initiale (10°) vers une position différente (9°) pendant la saccade du sujet. En répétant ce type d'essai avec un saut intra-saccadique de cible seulement 5 fois, McLaughlin montre que l'amplitude des saccades est progressivement ajustée, permettant ainsi aux yeux du sujet d'atteindre la position de la cible déplacée en un seul mouvement. Il en conclut que le système oculomoteur est capable de corriger ses erreurs, et ce, en adaptant l'amplitude des saccades.

Ce protocole qui consiste à déplacer la cible pendant la saccade du sujet a été nommé depuis « **paradigme de double-saut de cible** ». Pour déclencher la saccade du sujet, la cible saute une première fois (du centre du champ visuel vers une position périphérique) et lorsque la saccade du sujet est détectée, elle saute une deuxième fois, afin d'induire une erreur artificielle entre la position post-saccadique des yeux et la position de la cible (Figure 13). A cause du phénomène de suppression saccadique, le saut intra-saccadique de cible n'est généralement pas perçu par les sujets. L'erreur à la fin de la saccade entre la position des yeux et la position de la cible est interprétée par le système saccadique comme une imprécision saccadique. Cette erreur va être corrigée dans un premier temps par la production d'une saccade de correction vers la cible déplacée (Figure 13). Et la répétition d'essais avec ce saut intra-saccadique de cible va induire une modification progressive de l'amplitude des saccades, afin que celles-ci atteignent la cible déplacée en un seul mouvement.

Peut-être que vous avez noté que l'adaptation induite par le paradigme proposé par McLaughlin (1967) est plus rapide (quelques minutes) que celle produite suite à des parésies des muscles extra-oculaires (quelques jours). Il paraît alors important de se demander si les modifications adaptatives induites par ces deux méthodes (ténectomie et double-saut de cible) s'appuient sur un seul et même mécanisme. Si oui, alors le paradigme de double-saut de cible peut être utilisé pour étudier les mécanismes d'adaptation saccadique induite dans les conditions pathologiques décrites précédemment.

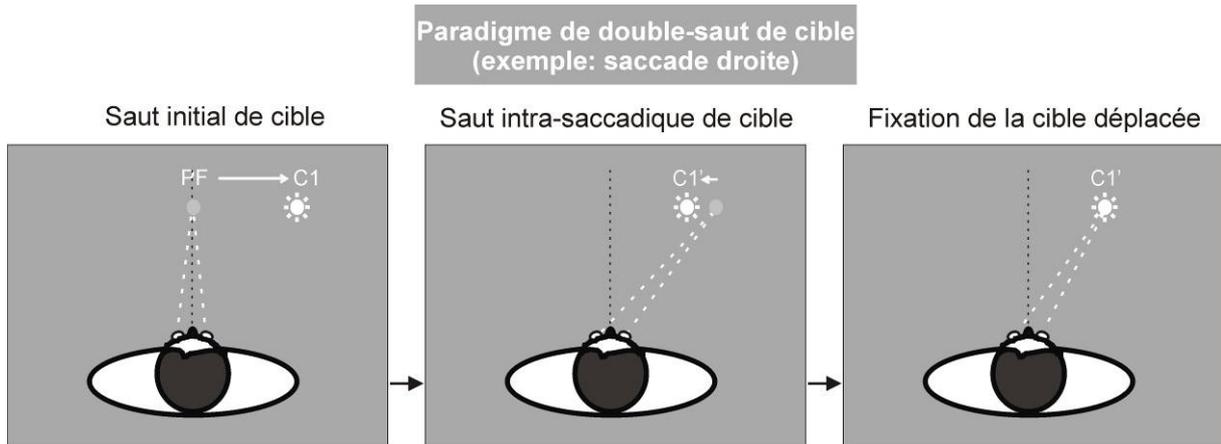


Figure 13 : Le paradigme de double-saut de cible comme décrit initialement par McLaughlin (1967).

Le sujet regarde initialement un point de fixation (PF), ensuite celui-ci disparaît et simultanément une cible périphérique apparaît (C1). Lors de la saccade du sujet, la cible est déplacée à une nouvelle position (C1'). La reprise d'information visuelle à la fin de la saccade, permet d'identifier l'erreur entre la position des yeux et la position de la cible et va alors induire une saccade de correction vers la cible déplacée. Si ces essais sont répétés, cette erreur va aussi déclencher une modification adaptative de l'amplitude (ici réduction) de la saccade primaire.

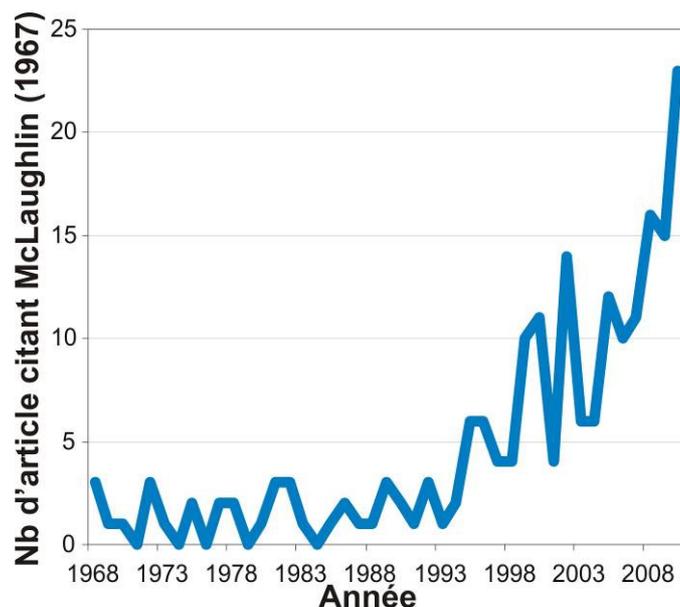


Figure 14 : Nombre d'articles par an citant le paradigme de double-saut de cible décrit par McLaughlin (1967) depuis sa parution jusqu'à aujourd'hui.

Scudder, Batourina, & Tunder (1998) ont cherché à répondre à cette question en comparant chez des singes les deux méthodes d'adaptation. Pour ce faire, ils ont induit une adaptation saccadique grâce au paradigme décrit par McLaughlin (1967) pour un nombre donné de cibles saccadiques (première méthode). Ils ont ensuite étudié chez ces mêmes singes l'adaptation grâce à la deuxième méthode possible : la ténectomie. Après ténectomie, les singes devaient produire des saccades vers les mêmes cibles que celles utilisées avec le paradigme de double-saut de cible, mais ces cibles restaient fixes. En utilisant le même nombre de cibles dans les deux méthodes d'adaptation, les auteurs montrent que les modifications de gain suivent un déroulement temporel similaire. Ils concluent alors que ces deux méthodes d'adaptation reposent sur un seul et même mécanisme et que l'adaptation suite à la ténectomie prend plus de temps car, dans les études précédentes, elle était effectuée vers de très nombreuses cibles. Les résultats de Scudder et al. (1998) ont alors permis de valider l'utilisation du paradigme de double-saut de cible (McLaughlin, 1967) pour étudier les processus de plasticité saccadique. Récemment, il a en plus été proposé que le maintien de la précision saccadique dans la vie de tous les jours et l'adaptation induite avec le paradigme de double-saut de cible partageraient des mécanismes neuronaux communs (Prsa et al., 2010).

Une étude récente a remis partiellement en cause la conclusion de l'étude de Scudder et al. (1998). En effet, Rolfs, Knapen, & Cavanagh (2010) ont montré qu'une adaptation avec le paradigme de double-saut de cible vers une multitude de cibles dont les positions sont imprévisibles est plus rapide et plus efficace qu'une adaptation vers une ou deux cibles seulement. Ceci pourrait invalider l'argument de Scudder et al. (1998) qui explique les différences de déroulement temporel entre adaptation suite à une ténectomie et adaptation avec le paradigme de McLaughlin comme étant la conséquence du nombre de cibles. Toutefois, dans l'étude de Rolfs et al. (2010), l'adaptation a été induite en diminution d'amplitude et non en augmentation d'amplitude, comme c'est le cas dans l'étude de Scudder et al. (1998). Dans la partie IV de cette section, il sera exposé que l'adaptation en augmentation d'amplitude induite avec le paradigme de McLaughlin (1967) se met en place plus lentement que l'adaptation en diminution d'amplitude. Afin de confirmer ou d'infirmer l'argument de Scudder et al. (1998), il faut envisager de reproduire l'expérience de Rolfs et al. (2010) mais pour une adaptation en augmentation d'amplitude. Bien que cette dernière étude puisse suggérer que l'adaptation suite à une ténectomie et l'adaptation induite avec le paradigme de double-saut de cible reposent sur des mécanismes différents, elle n'invalide pas l'intérêt de l'utilisation de ce paradigme de double-saut de cible dans l'étude de la plasticité oculomotrice. Dans la discussion de ce travail de thèse, nous reviendrons sur ce point.

Ce paradigme de double-saut de cible est astucieux car il favorise l'étude des mécanismes d'adaptation qui permettent de maintenir la précision des saccades de façon non-invasive, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Il est surprenant (dans le bon sens du terme !) de noter qu'il a été découvert grâce à une étude courte mais ô combien efficace. En effet, ce saut intra-saccadique de cible n'a été testé la première fois que sur un sujet unique, pour seulement 5 saccades et le compte-rendu de cette étude ne remplit même pas 4 pages ! L'ingéniosité de ce paradigme est en outre révélée quand on constate que cette étude a été citée dans pas moins de 198 articles (Web of Science, recherche datant du 08/02/11). Depuis les années 2000, le nombre de publications citant l'article de McLaughlin (1967) s'envole, ce qui semble indiquer un gain d'intérêt pour ces processus d'adaptation saccadique et de plasticité cérébrale sous-jacente (Figure 14). Ce gain d'intérêt s'explique probablement par le fait que ces mécanismes et les substrats neuronaux sous-jacents ne sont pas encore complètement élucidés.

Les mécanismes de plasticité oculomotrice permettent de rétablir la précision des saccades dans des conditions où les muscles extra-oculaires ont été affaiblis. Un paradigme ingénieux permet d'induire une adaptation saccadique chez des sujets sains, en déplaçant la cible saccadique au cours du mouvement oculaire. Comme ce paradigme semble solliciter le même type de plasticité oculomotrice que les parésies des muscles extra-oculaires, il a été abondamment utilisé pour étudier l'adaptation saccadique.

II. Caractéristiques générales de l'adaptation

L'adaptation saccadique peut induire des modifications d'amplitude ou de direction. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes exclusivement concentrés sur **l'adaptation en amplitude induite grâce au paradigme de double-saut de cible** et ce sont ces caractéristiques que nous allons aborder dans cette partie. L'adaptation en amplitude peut entraîner des augmentations ou des réductions de la taille des différentes catégories de saccades. Plusieurs études récentes ont montré que des mécanismes d'adaptation différents permettent d'augmenter ou de diminuer l'amplitude des saccades. De plus, les mécanismes adaptatifs seraient également différents selon la catégorie de saccades mis en jeu. **L'objectif de ce travail de thèse était alors de comprendre les mécanismes d'adaptation régissant l'augmentation et la diminution d'amplitude des saccades. En parallèle, nous nous**

sommes également atteler à l'étude des processus d'adaptation saccadique mis en jeu pour les saccades réactives et pour les saccades volontaires d'exploration.

Dans cette partie sur les caractéristiques de l'adaptation, nous discuterons essentiellement de **l'adaptation des saccades réactives en diminution d'amplitude** car c'est celle qui a été la plus largement décrite. Ainsi, lorsque dans cette partie nous parlerons « d'adaptation saccadique » sans plus de précision, il sera question de l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Nous profiterons également de cette partie pour illustrer les similitudes entre adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude et entre adaptation de saccades réactives et volontaires. Dans les parties suivantes (III et IV de cette section sur les mécanismes d'adaptation saccadique), nous aborderons les spécificités de l'adaptation de saccades volontaires et celles de l'adaptation en augmentation d'amplitude.

A. Le développement de l'adaptation, sa rétention et la désadaptation

Lors des premiers essais avec un saut intra-saccadique (McLaughlin, 1967), les saccades sont dirigées vers la position initiale de la cible (Figure 15A). A la fin de la saccade, la reprise d'information visuelle permet de coder l'erreur entre la position des yeux et celle de la cible. Une saccade secondaire de correction va alors être initiée pour amener les yeux au niveau de la cible déplacée. La répétition de ces essais avec double-saut de cible induit une réduction d'amplitude des saccades primaires et une diminution voir une disparition des saccades secondaires de correction (Figure 15B). Après un certain nombre d'essais, la position finale des saccades primaires va se rapprocher de la cible déplacée.

Décours de l'adaptation. On peut estimer le décours temporel de l'adaptation grâce à des graphes de gain ou d'amplitude en fonction du nombre d'essais avec saut intra-saccadique de cible (Figure 15C). Les modifications d'amplitude sont rapides au début de l'adaptation, deviennent plus graduelles par la suite avant d'atteindre une asymptote. L'asymptote de cette fonction est atteinte après un nombre d'essais différent pour l'homme et pour le singe. Pour l'homme, une centaine d'essais seulement avec double-saut de cible permet d'induire une diminution stable et robuste d'amplitude (Albano, 1996; Deubel, Wolf, & Hauske, 1986; Dore-Mazars & Collins, 2005; Frens & van Opstal, 1994; Watanabe, Ogino, Nakamura, & Koizuka, 2003; Zimmermann & Lappe, 2010).

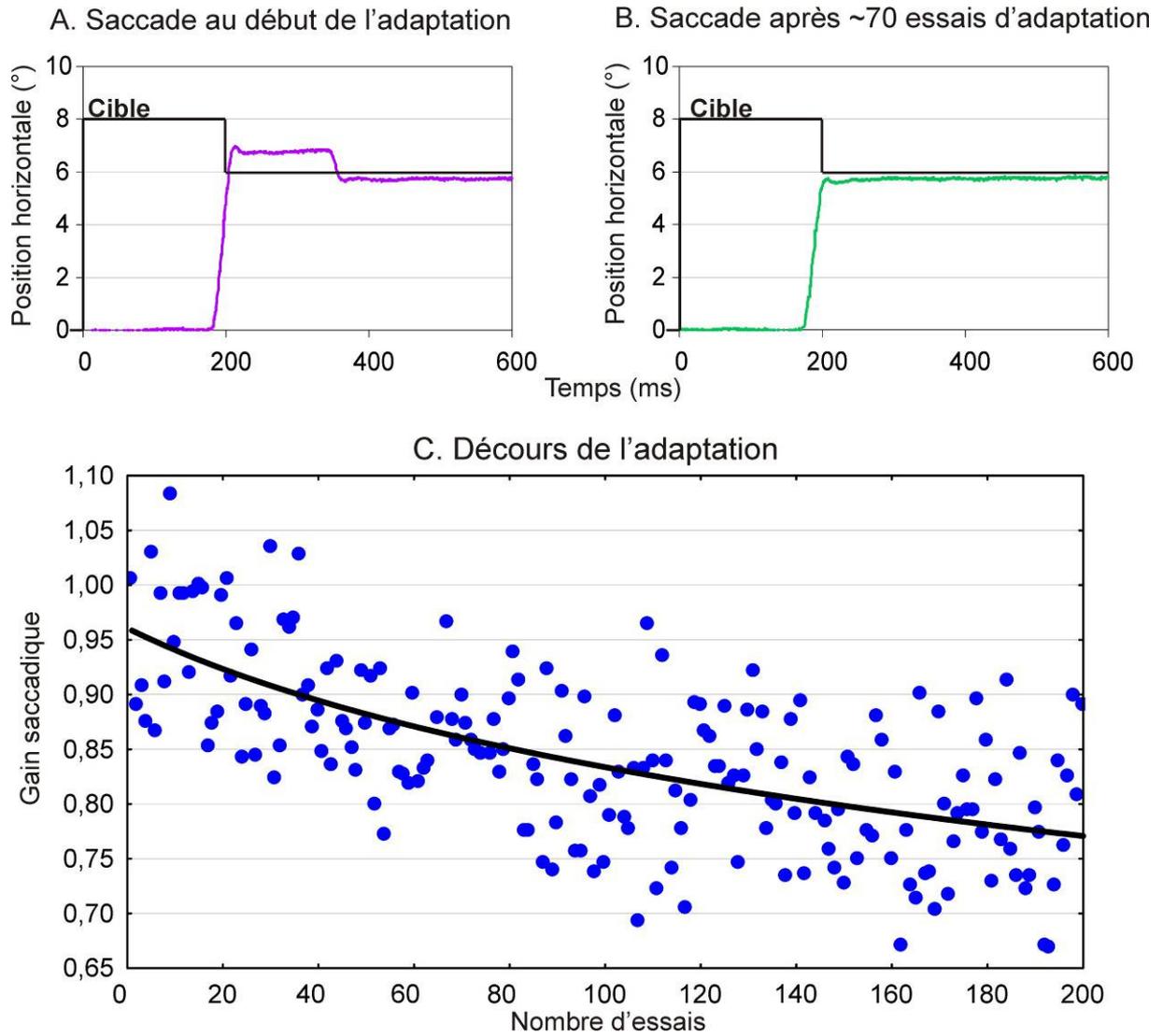


Figure 15 : Évolution de la taille des saccades au cours d'une adaptation induite avec le paradigme de double saut de cible.

A et B extraits de Panouillères et al, (2009).

C obtenue par Panouillères et al, (données non publiées).

A l'inverse, pour le singe, il est nécessaire de répéter environ mille essais pour obtenir une modification d'amplitude stable et robuste (Kojima, Iwamoto, & Yoshida, 2004; Quessy, Quinet, & Freedman, 2010; Straube et al., 1997). Lorsque l'asymptote est atteinte, les changements d'amplitude sont généralement inférieurs à la taille du saut de cible, n'excédant généralement pas 75% de ce dernier. L'adaptation en diminution d'amplitude des saccades volontaires présente un décours temporel très similaire à celui des saccades réactives (Alahyane et al., 2007).

Rétention. Après l'adaptation, il est possible de mesurer la rétention (aussi appelé effet consécutif) de l'adaptation. Pour cela, on présente au sujet la même cible que celle qui a été utilisée pour initier les saccades primaires lors de l'adaptation, mais au lieu de la déplacer pendant la saccade, celle-ci disparaît afin d'éviter qu'une désadaptation se produise. Généralement, les modifications d'amplitude testées dans ces conditions sont légèrement moins importantes que celles obtenues en fin d'adaptation (voir pour exemple : Alahyane & Pelisson, 2005; Alahyane et al., 2007; Frens & van Opstal, 1994; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997). Cette perte d'adaptation liée à l'arrêt du saut intra-saccadique pourrait être due à des effets non-spécifiques associés à ce saut (stratégie du sujet qui perçoit le saut de cible,...). Ce changement soudain d'amplitude pourrait également souligner une tendance du système saccadique à revenir à son niveau de gain précédent, et pourrait représenter une composante rapide du processus d'adaptation (Ethier, Zee, & Shadmehr, 2008b).

Désadaptation. Quand des sujets adaptés effectuent des saccades vers des cibles qui ne sautent plus en cours de mouvement saccadique, les saccades adaptées sont trop petites par rapport à la position de la cible. En répétant des essais sans saut intra-saccadique de cible, le gain des saccades va progressivement ré-augmenter jusqu'à revenir à son niveau initial (c'est-à-dire $\sim 0,95$) : c'est la désadaptation. Lorsque la désadaptation induit une augmentation d'amplitude, cette désadaptation est plus lente (du moins chez l'homme) que l'adaptation (Deubel et al., 1986; McLaughlin, 1967). Comme nous le verrons par la suite, l'adaptation en augmentation d'amplitude est plus lente à se développer que l'adaptation en diminution d'amplitude. On peut alors supposer que les mécanismes de désadaptation reposent sur les mêmes mécanismes que l'adaptation en augmentation d'amplitude.

Comment savoir si les modifications adaptatives induites sont bien dues à des processus de plasticité cérébrale et non pas à une stratégie des sujets qui pourraient percevoir le saut de cible ? Différents arguments permettent de répondre à cette question. Tout d'abord, si les modifications étaient d'origine cognitive, alors un changement d'amplitude brusque devrait se produire lorsqu'on introduit pour la première fois le saut intra-saccadique de cible. A l'inverse, les changements observés sont graduels, progressifs, indiquant que les sujets ne sont pas conscients du saut et que le système saccadique apprend graduellement une nouvelle relation cible-commande motrice. Ensuite, si les modifications d'amplitude pendant la phase d'adaptation étaient purement stratégiques, alors lorsque le saut intra-saccadique cesse, l'amplitude des saccades devrait retourner à son niveau avant adaptation. Or, on mesure généralement une rétention significative d'adaptation, même si celle-ci est légèrement inférieure aux changements à la fin de l'adaptation. Enfin, si les changements d'amplitude étaient une tactique des sujets et n'impliquaient pas de processus de plasticité cérébrale, ces modifications ne devraient pas être retenues pendant plusieurs jours. Or Straube et al. (1997) ont montré qu'en plaçant des singes 20 heures dans le noir après une phase d'adaptation, ils mesuraient encore un effet de cette adaptation sur l'amplitude des saccades. De façon encore plus impressionnante, cette adaptation chez l'homme est partiellement retenue jusqu'à 5 jours après son induction (Alahyane & Pelisson, 2005). Ces différents points nous permettent de conclure que les changements d'amplitude induits grâce au paradigme de double-saut de cible sont bien dus à des processus de plasticité cérébrale.

Le paradigme de double-saut de cible induit des modifications progressives de gain, similaires pour les saccades réactives et volontaires. Ces changements sont maintenus même après l'arrêt de ce paradigme, reflétant une plasticité oculomotrice et non un phénomène stratégique.

B. Effet de l'adaptation sur les caractéristiques des saccades

1. Les champs d'adaptation

En 1967, McLaughlin définit les modifications adaptatives de gain comme étant paramétriques. Toutefois, il a ensuite été montré que ces changements adaptatifs ne généralisent pas à toutes les régions de l'espace, rejetant ainsi cette proposition de McLaughlin (voir aussi : Deubel et al., 1986). Par exemple, l'adaptation de saccades dans une

direction (droite, par exemple) ne transfère pas aux saccades dans la direction opposée (gauche, si l'on suit notre exemple – Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens & van Opstal, 1994; Miller, Anstis, & Templeton, 1981...). La spécificité de l'adaptation à une région de l'espace a été montrée, en adaptant des saccades réactives pour une direction, une amplitude et une position initiale données et en testant les effets de cette adaptation sur des saccades présentant des caractéristiques plus ou moins différentes de la saccade adaptée (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens & van Opstal, 1994; Miller et al., 1981; Noto, Watanabe, & Fuchs, 1999; Semmlow, Gauthier, & Vercher, 1989; Straube et al., 1997; Wallman & Fuchs, 1998). Ces études ont permis de montrer que :

- L'adaptation saccadique transfère totalement aux saccades qui présentent le même vecteur que la saccade adaptée (soit la même amplitude et la même direction), quelle que soit la position de départ des yeux pour ces saccades (mais voir : Havermann, Zimmermann, Fattori, & Lappe, 2010, pour un effet de la position des yeux dans le cas de l'adaptation de saccades initiées en position excentrée).

- L'effet de l'adaptation diminue pour les saccades ayant un vecteur différent de celui de la saccade adaptée (Figure 16A). Plus aucun transfert d'adaptation n'existe pour des saccades ayant un vecteur égal à 90° (saccades purement verticales) ou supérieur à 90° (saccades dans l'hémichamp opposé) par rapport au vecteur adapté.

- La région de l'espace pour laquelle les saccades sont modifiées suite à l'adaptation correspond à une région oculocentrée (centrée sur l'orbite oculaire) qui est appelée « **champ d'adaptation** » (Frens & van Opstal, 1994).

- Ce champ d'adaptation (Figure 16B) est organisé de façon symétrique autour de la direction de la saccade adaptée, c'est-à-dire que les saccades obliques vers le haut ou vers le bas sont affectées de manière similaire par les changements adaptatifs. Par contre, le champ d'adaptation est asymétrique autour de l'amplitude adaptée. En effet, le transfert d'adaptation est plus important pour des saccades de grande amplitude que pour des petites saccades (Noto et al., 1999).

L'existence de ces champs d'adaptation (Figure 16B) a été montrée pour les saccades réactives chez l'homme (Alahyane et al., 2007; Deubel et al., 1986; Frens & van Opstal, 1994; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999) et chez le singe (Noto et al., 1999; Straube et al., 1997; Watanabe, Noto, & Fuchs, 2000).

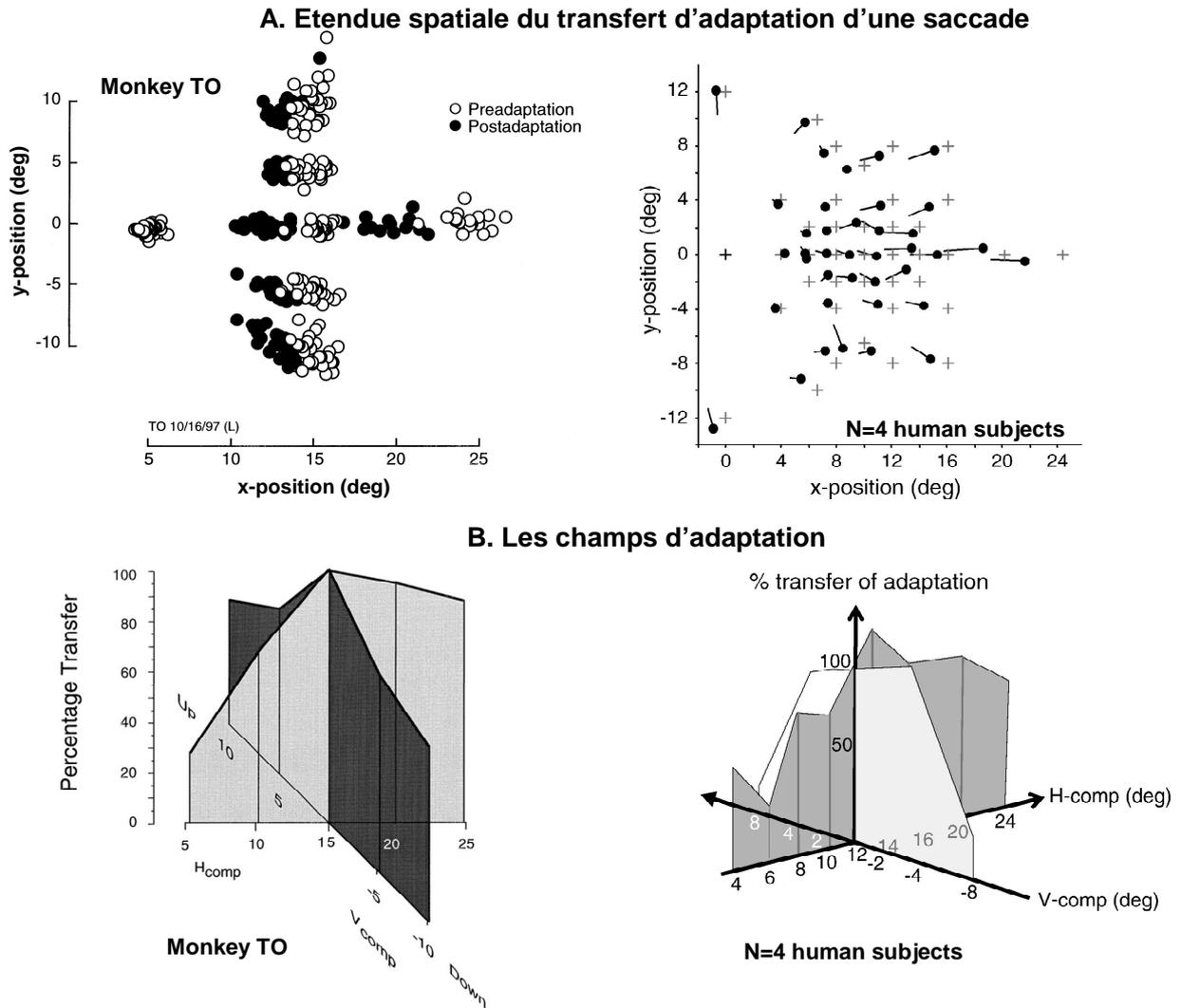


Figure 16 : Etendue spatiale du transfert suite à l'adaptation d'une seule saccade horizontale, chez le singe (gauche) et chez l'homme (droite).

(A) : Positions terminales des saccades avant (○) et après (●) adaptation d'une saccade de 15° chez le singe (panneau de gauche) et avant (●) et après (-) adaptation d'une saccade de 12° chez l'homme (panneau de droite). Les croix dans le panneau de droite représentent les positions des cibles saccadiques. (B) : Champs d'adaptation. Ces plots représentent la quantité de transfert d'adaptation par rapport à la composante horizontale (H-comp) et verticale (V-comp) de la saccade testée. Par convention, le transfert à la saccade adaptée (représenté par l'intersection des deux axes) est de 100%.

Figure extraite de Noto et al (1999 – singe) et Collins et al. (2007b – homme)

Noto et al. (1999) montrent également, chez le singe, l'existence de ces champs d'adaptation dans le cas où l'adaptation des saccades réactives est produite en augmentation d'amplitude. Récemment, il a été montré que l'adaptation des saccades volontaires en diminution d'amplitude est également organisée en champ d'adaptation (Alahyane et al., 2007; Collins, Vergilino-Perez, Beauvillain, & Dore-Mazars, 2007b). Schnier, Zimmermann, & Lappe (2010) ont évalué les champs d'adaptation suite à l'adaptation en augmentation d'amplitude pour des saccades produites grâce à un protocole d'*overlap* (saccades volontaires). Ces auteurs montrent l'existence de champ d'adaptation aussi pour ce type d'adaptation, asymétrique dans la direction horizontale et symétrique dans la direction verticale. Ces données sont en accord avec ce que Noto et al. (1999) avaient mis en évidence chez le singe pour des saccades réactives. Mais contrairement à l'adaptation en diminution d'amplitude, les transferts d'adaptation suite à une augmentation d'amplitude seraient plus importants pour toutes les directions et les amplitudes testées.

L'existence des champs d'adaptation implique que l'adaptation saccadique se produit probablement à un niveau où la saccade est encodée en tant que vecteur. Deux études récentes ont adressé directement cette question chez l'homme (Hopp & Fuchs, 2006; Watanabe et al., 2003) et ont confirmé que l'adaptation s'effectue à un niveau où la saccade est représentée en tant que vecteur, et non en tant que ces composantes (horizontale et verticale – mais voir : Kojima, Iwamoto, & Yoshida, 2005 pour un contre-argument chez le singe).

La forme des champs d'adaptation ressemble étrangement au champ de mouvements de neurones oculomoteurs présents par exemple au niveau du colliculus supérieur ou au niveau du FEF (Frens & van Opstal, 1994 ; Noto et al., 1999). L'hypothèse proposée par Noto et al. (1999) est que l'adaptation pourrait modifier les champs de mouvement de tels neurones.

2. Les propriétés dynamiques des saccades

L'adaptation entraîne une modification de l'amplitude des saccades et cette modification pourrait être associée à des changements des propriétés dynamiques des saccades (durée, vitesse,...). Résoudre cette question pourrait donner des indices sur les substrats neuronaux impliqués dans cette plasticité oculomotrice. Différentes études ont tenté de déterminer si l'adaptation était associée à des changements de la séquence principale (relation amplitude/durée et amplitude/pic de vitesse) et les résultats obtenus sont plutôt controversés. La diversité des protocoles utilisés pour mettre en évidence l'existence ou non de modifications de la séquence principale et l'absence de données contrôlant la fatigue sont probablement à l'origine de cette controverse. Chez le singe, des effets variables de

l'adaptation sur la séquence principale ont été mis en évidence mais ne seront pas détaillés plus avant dans cette section (Catz, Dicke, & Thier, 2008; Frens & van Opstal, 1997; Straube et al., 1997). Ayant travaillé avec des sujets humains au cours de cette thèse, nous allons développer les résultats obtenus chez l'homme. Trois études ont montré que la diminution adaptative d'amplitude de saccades réactives et volontaires était accompagnée d'une diminution du pic de vitesse et de la durée des saccades (Alahyane & Pelisson, 2005; Alahyane et al., 2007; Frens & van Opstal, 1994). Selon ces auteurs, la séquence principale serait préservée, car les propriétés des saccades adaptées correspondraient à des saccades non-adaptées de même amplitude. D'autres études chez l'homme ont mis en évidence des modifications diverses de la séquence principale. Straube & Deubel (1995) ont comparé les propriétés dynamiques de saccades non-adaptées et adaptées d'amplitudes différentes mais toutes deux dirigées vers des cibles de 12°. Ils montrent que le rapport entre le pic d'accélération et le pic de décélération est modifié après adaptation, alors que la durée et le pic de vitesse ne sont pas modifiés par rapport aux saccades contrôles. Cette étude présente le désavantage d'avoir confronté des saccades d'amplitudes différentes. Les études ayant comparé les séquences principales de saccades adaptées et non-adaptées d'amplitudes similaires ont montré une modification de vitesse (Abrams, Dobkin, & Helfrich, 1992; Zimmermann & Lappe, 2010) mais pas de durée par l'adaptation (Abrams et al., 1992) ou une diminution de durée et du pic de décélération (Collins, Semroud, Orriols, & Dore-Mazars, 2008). Ces études semblent indiquer l'existence de modifications de la séquence principale suite à l'adaptation. Mais comme les saccades non-adaptées étaient enregistrées avant adaptation, elles ne permettent pas de contrôler pour le facteur fatigue qui peut être à l'origine de modifications de la séquence principale (Chen-Harris et al., 2008; Fuchs & Binder, 1983; Golla et al., 2008; Straube et al., 1997; Xu-Wilson et al., 2009a; Xu-Wilson et al., 2009b).

Une étude récente a utilisé un protocole astucieux permettant à la fois de comparer des saccades adaptées et non-adaptées d'amplitude quasiment identique et de contrôler le facteur fatigue (Ethier, Zee, & Shadmehr, 2008a). Pour ce faire, les positions terminales de saccades réalisées en cours d'adaptation ont été enregistrées. Dans une session de contrôle, les saccades étaient déclenchées par la présentation de cibles à ces mêmes positions d'arrivée, permettant d'induire des saccades non-adaptées d'amplitude identique à celle des saccades adaptées. Les saccades adaptées étaient moins rapides, duraient plus longtemps et possédaient des pics d'accélération et de décélération réduits par rapport aux saccades non-adaptées d'amplitude identique (Figure 17).

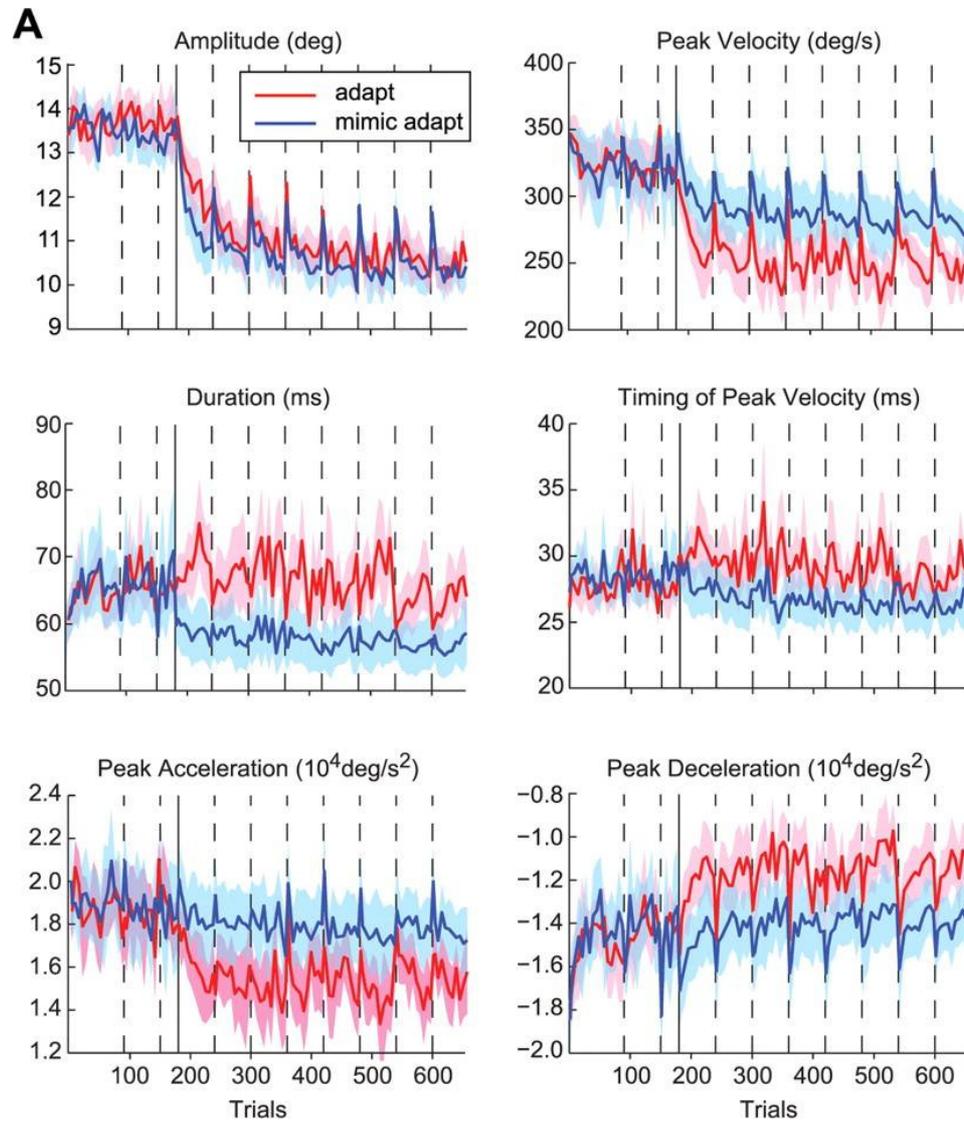


Figure 17 : Paramètres saccadiques lors d'une adaptation en diminution d'amplitude (rouge - adapt) et lors d'une session contrôle permettant la production de saccades d'amplitudes similaires (bleu – mimic adapt)

Figure extraite d'Ethier et al. (2008a).

Grâce à une simulation de leurs données, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives serait due à une modification du rétrocontrôle interne qui contrôle les saccades en cours d'exécution, justifiant ainsi les changements de séquence principale des saccades adaptées (hypothèse également proposée par : Hernandez, Levitan, Banks, & Schor, 2008).

En conclusion, la diversité des protocoles expérimentaux semble responsable de la variabilité des résultats obtenus sur les effets de l'adaptation sur la séquence principale des saccades. Plusieurs études ont confronté les propriétés dynamiques de saccades adaptées et non-adaptées d'amplitude similaire et ont montré un effet de l'adaptation sur ces propriétés (sauf Alahyane et al., 2007). Comme cette boucle de rétrocontrôle interne dépendrait du fonctionnement du générateur saccadique et du cervelet oculomoteur (Robinson, 1975), ces résultats suggèrent que **l'adaptation en diminution d'amplitude implique des modifications prenant place à un niveau tardif de la transformation sensori-motrice, à proximité de la sortie motrice.**

L'adaptation saccadique entraîne des modifications de l'amplitude des saccades produites dans une région limitée de l'espace appelée champ d'adaptation. Ces champs d'adaptation existeraient à la fois pour l'adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires.

L'effet de l'adaptation sur la séquence principale des saccades est encore assez controversé même si plusieurs études semblent s'accorder sur le fait que les propriétés dynamiques des saccades sont modifiées après adaptation.

C. Nature et propriétés du signal d'erreur qui guide l'adaptation

1. Nature du signal d'erreur induisant l'adaptation

Les mécanismes d'adaptation qui permettent de maintenir la précision des saccades s'appuient sur la répétition d'une erreur : le décalage entre la position des yeux et la position de la cible. La nature du signal d'erreur utilisé par notre système nerveux central pour induire l'adaptation pourrait être motrice ou sensorielle (Figure 18).

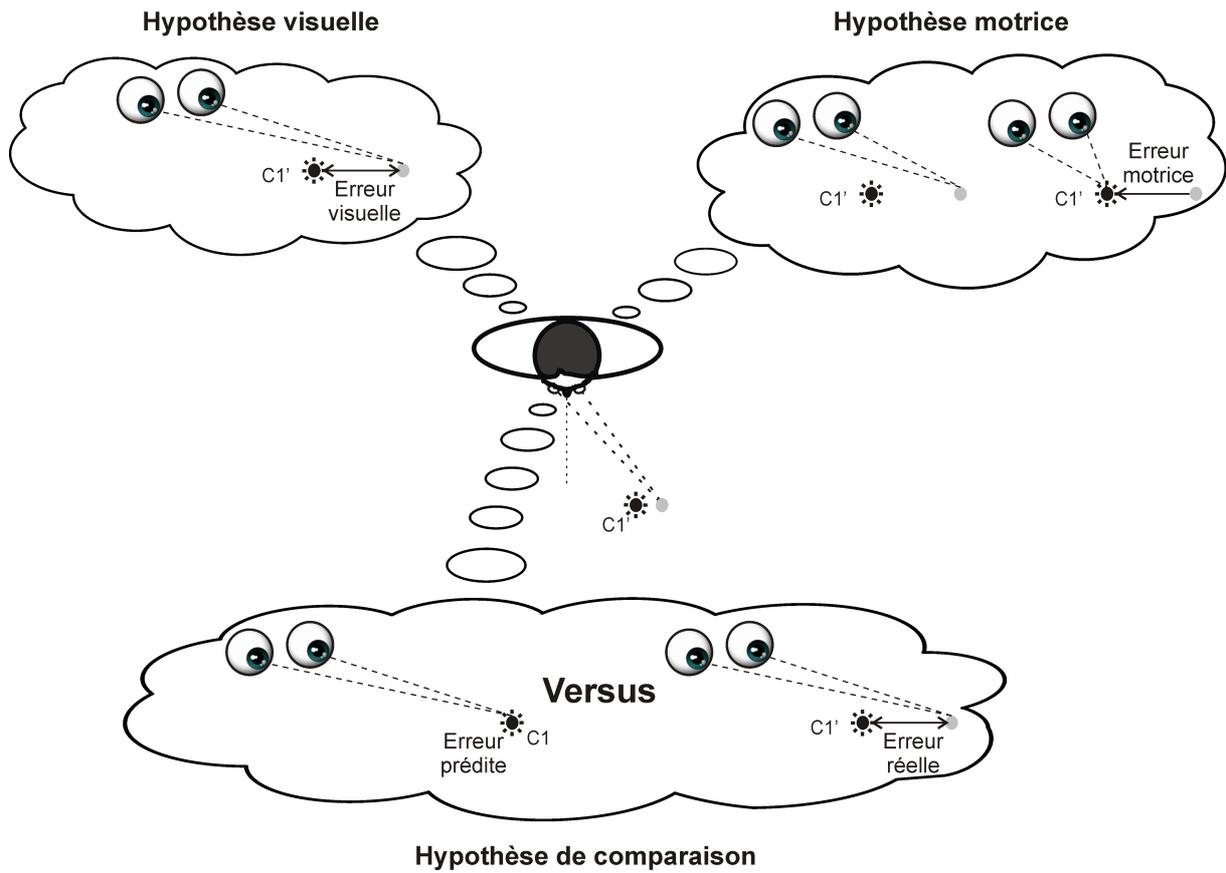


Figure 18 : Les hypothèses concernant la nature du signal d'erreur utilisé par notre système nerveux central pour induire l'adaptation saccadique

En effet, après une saccade primaire imprécise, l'activité motrice à l'origine de la saccade de correction permettant de fovéaliser la cible pourrait également servir à calculer le signal d'erreur moteur nécessaire à l'adaptation. Inversement, l'erreur rétinienne post-saccadique pourrait être le signal d'erreur sensoriel produisant l'adaptation (Figure 18). Afin de déterminer la nature du signal d'erreur, trois études ont utilisé différentes techniques pour limiter la production de saccades de correction grâce à des versions modifiées du paradigme de double-saut (Bahcall & Kowler, 2000; Noto & Robinson, 2001; Wallman & Fuchs, 1998). Par exemple, ils ont présenté la cible déplacée pendant un temps très court avant de l'éteindre (Noto & Robinson, 2001) ou avant de la représenter de nouveau à sa position avant saut (Wallman & Fuchs, 1998). Dans ces deux études, peu de saccades de correction sont produites et pourtant une diminution significative du gain des saccades primaires est induite. Dans une troisième étude, Bahcall & Kowler (2000) montrent que les changements d'amplitude sont similaires pour un cercle de 3° et pour une cible ponctuelle (généralement utilisée dans le paradigme de double-saut de cible), alors que peu de saccades de correction sont produites lorsque l'adaptation est produite avec le cercle de 3°. Ainsi, la forte réduction ou la quasi-absence de saccades de correction en direction de la cible déplacée n'empêchent pas le développement de l'adaptation, montrant alors que le signal d'erreur n'est pas un signal moteur.

Cependant, le signal d'erreur n'est pas non plus purement visuel. Bonnetblanc & Baraduc (2007) ont montré par exemple, que l'amplitude de grandes saccades (28° et 34°) peut être augmentée en l'absence complète d'information visuelle post-saccadique. De plus, le fait de supprimer toute erreur visuelle en plaçant la cible au niveau fovéal après la saccade induit également des modifications d'amplitude des saccades (Havermann & Lappe, 2010 – mais voir Ethier et al., 2008a pour un contre-exemple). Le **signal d'erreur résulterait en fait de la comparaison entre l'image rétinienne post-saccadique et la prédiction de cette même image basée sur la taille et la direction de la saccade** (Figure 18 – Bahcall & Kowler, 2000; Cloud, Herman, & Wallman, 2010; Wong & Shelhamer, 2011). Un des premiers arguments en faveur de cette hypothèse a été fourni par Bahcall & Kowler (2000) qui ont demandé à leurs sujets de produire des saccades qui ne correspondent qu'à ~75% de l'amplitude attendue. Pour ces saccades, lorsque la cible est déplacée en arrière, une diminution d'amplitude est induite malgré le fait que l'erreur rétinienne post-saccadique continue de signaler une sous-estimation et devrait donc induire une augmentation d'amplitude. Ce résultat indique donc que le signal d'erreur n'est pas d'origine purement visuelle. Dans le même ordre d'idée, Wong & Shelhamer (2011) ont faiblement déplacé la cible de façon à ce

que la saccade produite reste hypométrique mais moins que dans des conditions naturelles. Cette manipulation de la cible entraîne une diminution progressive de l'amplitude des saccades, alors qu'une augmentation d'amplitude est attendue si le signal d'erreur est purement visuel. Ceci illustre bien que l'erreur rétinienne post-saccadique seule n'est pas suffisante pour rendre compte du signal d'erreur utilisé pour l'adaptation saccadique. Dans le cas de l'étude de Bonnetblanc & Baraduc (2007), il apparaît assez surprenant qu'une adaptation soit induite en l'absence totale d'information visuelle post-saccadique. Les auteurs suggèrent que le signal d'erreur se baserait sur la comparaison entre l'image post-saccadique prédite et celle mémorisée. De plus, cet effet n'est trouvé que pour de très grandes saccades (28° - 34°) qui présentent une hypométrie légèrement supérieure à celle habituelle (12%). Du fait de l'absence d'information visuelle, cette augmentation d'amplitude « spontanée » des saccades permettrait de réduire leur hypométrie en absence de saccade de corrections.

Pour la suite de cette partie sur le signal d'erreur, nous nous intéresserons à des saccades d'amplitude plus proche de conditions physiologiques (~ 15 - 20°) et nous aborderons les propriétés que doit avoir l'information visuelle post-saccadique pour inciter des modifications adaptatives des saccades.

2. Caractéristiques temporelles de l'erreur visuelle post-saccadique

Afin d'induire une adaptation saccadique optimale, l'erreur visuelle post-saccadique doit avoir des caractéristiques temporelles particulières. En effet, il a été mis en évidence l'existence d'un intervalle de temps critique à la présentation de cette information visuelle. Shafer, Noto, & Fuchs, (2000) ont testé différentes durées post-saccadiques de cible déplacée afin de trouver s'il existait une durée minimale nécessaire pour induire une adaptation optimale. Dans cette étude chez le singe, les auteurs font sauter la cible à la fin de la saccade et la laissent visible pour une durée de temps limitée, variant entre les différentes sessions d'adaptation. Ils montrent que l'information visuelle post-saccadique doit être présentée pendant ~ 80 - 100 ms afin d'induire une adaptation optimale. D'autre part, l'effet sur l'adaptation de l'ajout d'un délai entre la saccade et la réapparition de la cible déplacée a également été testé, à la fois chez le singe (Shafer et al., 2000) et chez l'homme (Bahcall & Kowler, 2000; Fujita, Amagai, Minakawa, & Aoki, 2002). Pour les deux espèces, plus le délai entre la fin de la saccade primaire et l'apparition de la cible déplacée augmente, moins l'adaptation est efficace. Avec un délai de 750 ms, l'adaptation chez le singe est encore possible mais atteint un niveau très faible (de l'ordre de 10%). Chez l'homme, l'adaptation est quasi-inexistante lorsque la cible déplacée est présentée plus de 400-600 ms après la saccade.

Ainsi, chez le singe, la cible doit être présentée pendant au moins ~80-100 ms après la fin de la saccade pour pouvoir induire une adaptation optimale. Et cette information visuelle ne doit pas être présentée plus tard que 750 ms après la saccade afin qu'une adaptation soit encore possible, bien que non-optimale. Comme chez le singe, l'adaptation saccadique chez l'homme est affectée par l'ajout d'un délai post-saccadique avant la réapparition de l'erreur visuelle : lorsque la cible déplacée est présentée 400-600 ms après la saccade, plus aucune adaptation n'est mise en évidence. **Comme l'adaptation entre l'homme et le singe présente quelques différences (décours temporel,...) et que chez l'homme, l'existence d'une durée minimale d'erreur visuelle n'avait pas été testée jusqu'à ce jour, cette question sera traitée dans la partie expérimentale (chapitre I).**

3. Taille et variabilité du saut intra-saccadique

La manipulation de la taille du saut de cible peut permettre de provoquer des modifications d'amplitude des saccades plus ou moins robustes. Un saut intra-saccadique de seulement $0,25^\circ$ est suffisant pour diminuer l'amplitude des saccades (Cloud et al., 2010). Inversement, des sauts de trop grande taille sont peu efficaces pour induire des changements d'amplitude des saccades, probablement parce qu'une erreur visuelle très importante n'est plus interprétée comme une erreur lors de la programmation de la saccade mais bien comme un déplacement de cible (Robinson, Noto, & Bevans, 2003; Straube et al., 1997).

Deux moyens ont été utilisés pour contrôler le déplacement de la cible en cours de saccade pour produire une erreur visuelle post-saccadique. Le premier (et le plus fréquemment utilisé) consiste à faire sauter la cible d'un certain pourcentage de son excentricité initiale, pourcentage maintenu constant pendant tout le développement de l'adaptation (Figure 19A). En utilisant ce type de saut de cible, l'erreur visuelle est corrigée au cours des essais grâce à la modification progressive d'amplitude qu'elle génère. A la fin de cette adaptation, cette erreur visuelle est fortement diminuée par rapport au début de l'adaptation. Le deuxième moyen qui a été proposé récemment consiste à systématiquement déplacer la cible en fonction de la position d'arrivée de la saccade (Figure 19B). Ainsi, au fur et à mesure des essais, l'erreur visuelle reste constante alors que le saut de cible par rapport à sa position initiale s'accroît, en lien avec la diminution d'amplitude des saccades. Comme on pouvait s'y attendre, ce protocole permet d'induire une adaptation plus forte que dans le protocole classique, et cette efficacité accrue a été observée aussi bien pour l'adaptation en diminution que pour l'adaptation en augmentation de saccades réactives.

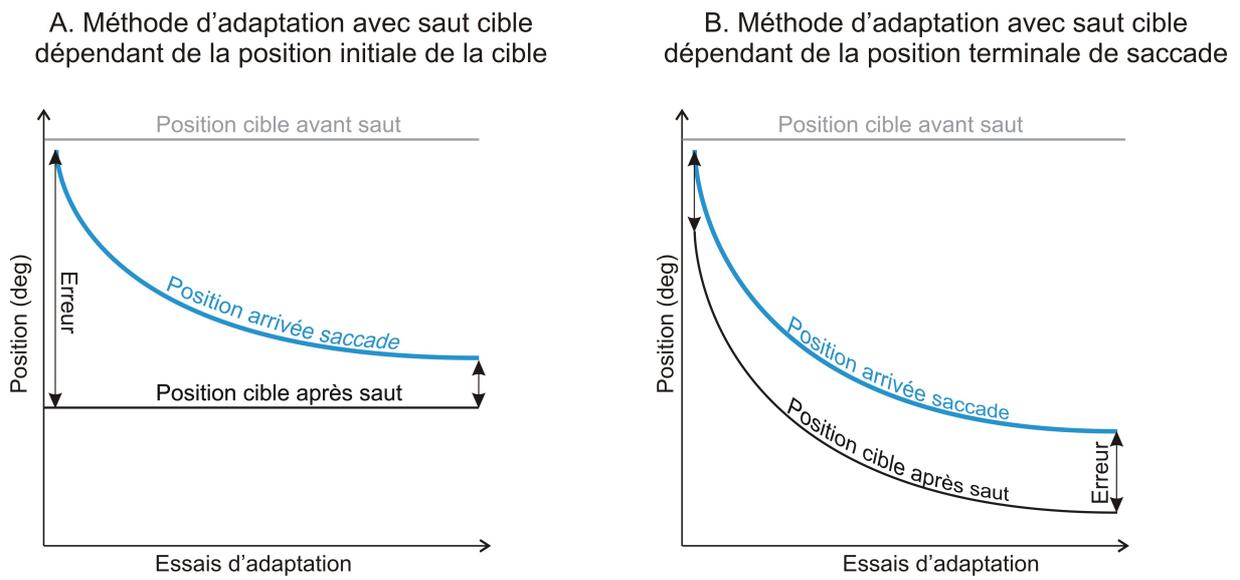


Figure 19 : Les deux moyens pour contrôler le saut intra-saccadique de cible.

Il est toutefois surprenant que, malgré le fait qu'une erreur visuelle constante est présente tout au long de la période d'adaptation, les changements d'amplitude finissent par atteindre une asymptote, tout comme dans le protocole de double-saut classique (Wong & Shelhamer, 2011; Zimmermann & Lappe, 2010). Wong & Shelhamer (2011) proposent que ce plateau est atteint parce que l'adaptation permet de modifier à la fois le système qui gère la commande motrice mais également le système qui prédit l'erreur post-saccadique. En gardant une erreur constante pendant toute la durée de l'expérience, ce système de prédiction d'erreur apprend alors à prédire cette erreur visuelle fixe. Lorsque cet apprentissage est achevé, la différence entre l'erreur estimée et l'erreur réelle est de 0 et de ce fait, l'adaptation cesse. Une explication similaire vaut pour le paradigme de double-saut classique. En effet, le système apprendrait à prédire une erreur visuelle plus grande que celle avant adaptation et ceci expliquerait que l'adaptation stoppe avant d'avoir complètement modifié les saccades pour qu'elles atteignent la cible déplacée. On notera que, quelle que soit son interprétation exacte, ce phénomène de saturation de l'adaptation est un argument supplémentaire en faveur de l'implication d'informations non-visuelles dans l'élaboration des signaux d'erreur d'adaptation.

Le système saccadique prend en considération la cohérence de l'erreur visuelle. En effet, Havermann & Lappe (2010) ont testé l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude induite avec une erreur visuelle dont la moyenne est constante mais dont la variabilité est plus ou moins grande pour différentes sessions. Ces auteurs ont montré que l'adaptation est plus robuste lorsque l'erreur visuelle est consistante, c'est-à-dire peu variable d'un essai à l'autre, que lorsqu'elle fluctue beaucoup. Ces données montrent que l'adaptation se base sur la cohérence du signal d'erreur. Dans un même ordre d'idée, Srimal, Diedrichsen, Ryklin, & Curtis (2008) ont effectué un protocole d'adaptation au cours duquel les cibles sautaient aléatoirement en avant ou en arrière. Avec ce protocole, le gain des saccades diminue faiblement en comparaison à la réduction produite avec une cible se déplaçant systématiquement en retour. Ce que les auteurs montrent dans cette étude, c'est que le gain d'une saccade dépend de l'erreur qui a été expérimentée lors de l'essai précédent. Les changements saccadiques de gain se feraient alors sur la base de modifications essais-à-essais. Ainsi, si l'amplitude de la saccade à l'essai n dépend de l'erreur visuelle codée à l'essai $n-1$, ceci peut permettre de comprendre pourquoi une information visuelle post-saccadique variable peut malgré tout induire des modifications adaptatives (cas de l'expérience de Havermann & Lappe, 2010).

4. Propriétés visuelles du signal d'erreur

Dans l'environnement épuré du laboratoire, l'adaptation saccadique est souvent induite grâce à une cible ponctuelle, présentée sur un arrière-plan appauvri et uniforme. Pourtant, tous les jours, nous faisons l'expérience d'environnements visuels beaucoup plus complexes. Nous allons développer dans cette partie les effets d'informations visuelles complexes (grande cible, arrière-plan,...) sur la mise en place de l'adaptation.

La cible saccadique généralement utilisée dans les protocoles d'adaptation saccadique est de petite taille (environ 0.5°). Comme mentionné précédemment, Bahcall & Kowler (2000) ont montré qu'un objet de grande taille (3°), ne comportant pas de repère précis, peut également être utilisé pour induire des modifications adaptatives. Collins et al. (2007 b) ont également pu induire une adaptation pour des objets constitués de chaînes de caractères ayant une taille totale avoisinant les 3° . Ces deux études montrent ainsi que la taille de la cible saccadique et surtout l'absence de repère n'influe nullement l'adaptation, confortant l'idée que le signal d'erreur n'est pas purement visuel. Robinson, Noto, & Watanabe (2000) ont présenté des cibles sur différents arrière-plans et ceux-ci pouvaient être déplacés ou non en même temps que la cible. Les singes entraînés pour cette tâche s'adaptent de façon similaire lorsque la cible est présentée seule et se déplace pendant la saccade, lorsque la cible saute pendant la saccade mais pas l'arrière-plan et lorsque la cible et l'arrière-plan sautent simultanément. Ainsi, dans ces conditions où une cible saccadique ponctuelle est utilisée, il apparaît que les informations présentes sur l'arrière-plan ne contribuent pas aux modifications d'amplitude. Par contre, lorsque la cible est éteinte pendant la saccade et que seul l'arrière-plan se déplace, le gain des saccades diminue graduellement, bien que plus faiblement que dans les autres conditions. Alors, dans le cas où la cible saccadique n'est plus présente, ce sont les informations de l'arrière-plan qui vont être utilisées afin de vérifier et d'améliorer la précision des saccades. Ditterich, Eggert, & Straube (2000b) ont trouvé des résultats similaires pour l'adaptation en augmentation d'amplitude chez l'homme. Leurs données et celles de Robinson et al. (2000) permettent de conclure que lorsqu'une cible ponctuelle est utilisée pour l'adaptation, alors seul son déplacement est nécessaire pour induire des modifications saccadiques. Par contre en l'absence de cible visuelle bien définie, les informations visuelles de l'arrière-plan jouent un rôle dans le développement de l'adaptation saccadique.

Madelain, Harwood, Herman, & Wallman (2010) ont testé le rôle de distracteurs dans l'adaptation saccadique. Pour augmenter ou diminuer l'amplitude des saccades dans des sessions différentes, ils utilisent deux cibles : un disque rouge ou un carré jaune. Lors de

chaque essai, un de ces éléments est la cible qui permet d'induire la saccade, tandis que l'autre joue le rôle de distracteur et est allumé au cours de la saccade. Des diminutions ou augmentation d'amplitude se mettent en place uniquement lorsque c'est la cible de la saccade qui est déplacée, et non lorsque le distracteur est allumé pendant la saccade à une position différente de la cible saccadique. Ainsi, l'adaptation est exclusivement sensible au saut de la cible saccadique, suggérant que le calcul des signaux d'erreur qui en sont à l'origine est précédé par des processus de sélection de la cible.

Le signal d'erreur induisant l'adaptation provient de la comparaison entre l'image visuelle post-saccadique et la prédiction de cette même image basée sur la direction et la taille de la saccade. Pour induire des modifications adaptatives robustes, l'information visuelle post-saccadique doit posséder des caractéristiques temporelles particulières, qui pour l'instant ont été étudiées plus en détail chez le singe que chez l'homme.

Lorsque le saut de cible est calculé en fonction de la position d'arrivée de la saccade, les changements induits sont supérieurs à ceux induits avec le paradigme de double-saut tel que décrit par McLaughlin. La complexité de la cible ou de la scène visuelle affecte peu les processus d'adaptation saccadique.

D. L'adaptation et ses contextes

Contrairement à l'apprentissage, l'adaptation est censée être peu dépendante du contexte dans lequel elle se développe et généraliser plus facilement. Pourtant différentes études ont mis en avant l'existence de facteurs contextuels importants pour l'adaptation.

1. La position initiale des yeux

La position initiale des yeux à laquelle l'adaptation est effectuée fait partie des éléments contextuels qui ont été testés. Deux approches différentes ont tenté de mettre en avant l'importance de la position des yeux dans l'adaptation. La première approche a consisté à induire une diminution adaptative d'amplitude d'une saccade initiée dans une position de départ donnée et de voir si cette adaptation transfère à d'autres positions. L'adaptation est effectuée pour une position située juste en face du sujet (position centrale - Frens & van Opstal, 1994, Semmlow et al., 1989) ou pour des positions présentant une excentricité légèrement plus importante (Albano, 1996 ; Deubel, 1995). Ces recherches ont montré que

l'adaptation réalisée à une position donnée affecte les saccades commençant à d'autres positions, suggérant ainsi que l'adaptation n'utilise pas les positions oculaires comme indice contextuel. Toutefois, une étude récente utilisant cette même approche parvient à la conclusion inverse (Havermann et al., 2010). Dans cette étude, les auteurs ont adapté des saccades à partir de 5 positions différentes (de -10° à $+10^\circ$, en horizontal ou en vertical) dans des sessions différentes. Après adaptation, des saccades partant de la position adaptée et des 4 autres positions non-adaptées ont été testées. En accord avec les études qui ont induit une adaptation avec une position des yeux centrale (Frens & van Opstal, 1994, Semmlow et al., 1989) ou faiblement excentrée (Albano, 1996), les auteurs montrent que lorsque l'adaptation est induite dans une position peu excentrée, elle transfère complètement aux saccades générées dans les autres positions. Par contre, contrairement à l'étude de Deubel (1995), lorsque l'adaptation est induite aux positions excentrées ($\pm 10^\circ$), le transfert aux autres saccades décroît au fur et à mesure que leur position initiale s'éloigne de la position d'adaptation. Cette étude indique alors que les positions oculaires excentrées peuvent être considérées comme un indice contextuel.

La deuxième approche utilisée pour étudier l'effet de la position des yeux sur l'adaptation a consisté à tester si des saccades de même vecteur (même amplitude et direction) mais déclenchées à partir de deux positions différentes peuvent être adaptées différemment (par exemple : en augmentation et en diminution d'amplitude). Dans différentes études, les auteurs montrent qu'une adaptation en diminution d'amplitude peut être induite à un endroit de l'espace oculomoteur et que, à un autre endroit de l'espace, l'amplitude des saccades peut être augmentée de façon adaptative ou au moins être maintenue constante (Aboukhalil, Shelhamer, & Clendaniel, 2004; Alahyane & Pelisson, 2004; Semmlow et al., 1989; Shelhamer & Clendaniel, 2002a; Shelhamer, Aboukhalil, & Clendaniel, 2005; Tian & Zee, 2010). Aboukhalil et al. (2004) ainsi que Shelhamer et al. (2005) ont en plus montré que cet effet de la position des yeux peut être renforcé grâce à des périodes de repos d'une minute avant le changement de contexte. Contrairement aux conclusions de la première approche (sauf Havermann et al., 2010), ces données montrent que l'adaptation saccadique serait en fait dépendante de la position à laquelle elle se met en place. Comment peut-on réconcilier les informations en apparence contradictoires provenant de ces deux approches ? Tout d'abord, dans la première approche, l'adaptation est mise en place en position centrale ou faiblement excentrée et les positions testées sont généralement proches de cette position adaptée (voir pour exemple : Albano, 1996). Ainsi, la faible différence spatiale entre position adaptée et positions testées pourrait expliquer l'absence d'effet de la position des yeux par cette

approche (sauf Havermann et al., 2010 qui mettent en avant un effet des positions excentrée). De plus, le fait de soumettre dans la seconde approche le système saccadique à deux demandes adaptatives contradictoires (augmentation versus diminution d'amplitude) semble être une méthode plus sensible pour mettre en évidence des effets de contexte.

Ainsi, la position des yeux est un indice contextuel pour l'adaptation. Toutefois, ce contexte se manifeste essentiellement lorsque les positions testées sont suffisamment différentes de la position adaptée et/ou lorsque les demandes adaptatives sont différentes pour diverses positions de l'espace.

2. Autres facteurs contextuels

Comme indiqué dans la partie B de cette section sur les caractéristiques de l'adaptation, les changements adaptatifs sont spécifiques du vecteur de la saccade adaptée. En particulier, l'adaptation de saccades dirigées vers la droite ne transfère pas aux saccades vers la gauche, et inversement. De plus, de façon assez surprenante, il a été possible d'induire simultanément une adaptation en augmentation d'amplitude pour des saccades de petite taille et en diminution d'amplitude pour de grandes saccades (Miller et al., 1981 ; Watanabe et al., 2000). La taille de la saccade semble être ainsi un indice contextuel de l'adaptation. De même, Chaturvedi & Van Gisbergen (1997) ont montré qu'il est possible d'adapter simultanément en augmentation et en diminution d'amplitude des saccades vers des cibles présentées à différentes profondeurs. Le facteur contextuel « vecteur de saccades » mis en évidence dans un premier temps dans l'espace à deux dimensions semble ainsi s'appliquer dans l'espace à trois dimensions. L'orientation de la tête ainsi que dans une certaine mesure la gravité constitueraient également des facteurs contextuels de l'adaptation saccadique (Shelhamer & Clendaniel, 2002b; Shelhamer, Clendaniel, & Roberts, 2002).

Trois études ont testé si l'adaptation peut être spécifique des propriétés visuelles des cibles. Si c'est le cas, il serait alors possible d'adapter différemment des saccades de même amplitude mais dirigées vers des cibles visuellement différentes. Bahcall & Kowler (2000) ont tenté d'adapter en augmentation d'amplitude des saccades dirigées vers une cible carrée et en diminution d'amplitude des saccades vers une cible en forme de losange. Aucune modification significative n'a été mise en évidence dans cette expérience. Cinq ans avant eux, Deubel (1995a) avait également échoué à mettre en évidence un effet du contexte visuel dans les mécanismes d'adaptation saccadique. Ces résultats ont cependant été mis à l'épreuve récemment (Herman, Harwood, & Wallman, 2009). Dans cette étude, l'adaptation apparaît comme étant spécifique des propriétés visuelles des cibles car des saccades dirigées vers une

cible visuelle particulière (*flickering target*) sont raccourcies alors que des saccades vers une cible avec d'autres propriétés visuelles (*steady target*) sont maintenues constantes. Ainsi, des saccades initialement de même amplitude et avec les mêmes positions de départ pourraient présenter des gains différents grâce au contexte visuel. La différence entre ces données et celles des deux études précédentes (Deubel, 1995a ; Bahcall & Kowler, 2000) peut s'expliquer par le fait que chacune des deux cibles est présentée dans un bloc d'essais différent et non pas présentées selon un ordre aléatoire. Cette présentation des deux cibles dans des blocs différents pourrait avoir facilité l'association du contexte à une demande adaptative (Aboukhalil et al., 2004; Shelhamer et al., 2005).

L'adaptation saccadique peut dépendre de différents facteurs contextuels (position des yeux, de la tête, propriétés visuelles des cibles...). L'existence de ces facteurs contextuels propre à l'adaptation a été mise en évidence lorsque le système saccadique est soumis à des demandes adaptatives différentes, et indique qu'il peut mémoriser l'association entre un contexte et une demande adaptative. Savoir comment fonctionne cette association et à quel niveau elle se met en place sont encore des questions en suspens.

E. Adaptation à court- et à long-terme; processus d'adaptation rapide et lent

En 1981, Miller et al. ont proposé que les mécanismes adaptatifs seraient des processus à deux « phases » avec des constantes de temps courtes et longues. Selon eux, seuls les processus à court-terme seraient sollicités par le paradigme de double-saut de cible. Robinson, Soetedjo, & Noto (2006) ont alors voulu induire des modifications à long-terme en utilisant le paradigme de double-saut de cible sur plusieurs jours consécutifs. Les singes qui ont été adaptés effectuent entre 1000 et 3000 saccades avec saut intra-saccadique de cible par jour et cette procédure était répétée pendant 19 jours. Afin d'éviter toute désadaptation, la vision des singes est empêchée entre deux sessions d'adaptation. Pendant les premiers jours de l'adaptation (sauf le premier), le gain des saccades au début de la journée (avant adaptation) est inférieur à celui des saccades au début de la journée précédente. Ainsi, une partie au moins de l'adaptation en diminution d'amplitude était retenue d'une journée à l'autre. Toutefois, le gain des saccades en début de journée est également supérieur à celui mesuré après adaptation la veille. Ceci implique qu'une partie de l'adaptation est « oubliée » entre deux sessions d'adaptation. Au bout des 19 jours d'adaptation, la diminution d'amplitude est

significativement plus importante qu'à la fin du premier jour. Les auteurs proposent alors qu'il existerait pour l'adaptation saccadique une adaptation à court-terme et une adaptation à long-terme présentant des propriétés différentes. L'adaptation à court-terme se mettrait en place rapidement (au cours d'une session quotidienne) mais serait peu robuste. Elle serait alors responsable des modifications rapides induites dans les premiers jours mais également de la perte d'adaptation d'un jour à l'autre. Inversement, l'adaptation à long-terme se développerait plus lentement (quelques jours) mais serait plus robuste que le processus à court-terme. Ce processus à long-terme expliquerait pourquoi des modifications plus robustes sont obtenues au bout des 19 jours et expliquerait la rétention d'adaptation d'un jour à l'autre. Cette étude a montré que les adaptations à court-terme et à long-terme n'interfèrent pas, suggérant alors que ces processus sont distincts l'un de l'autre.

Une étude récente a montré que l'adaptation définie comme étant à « court-terme », c'est-à-dire induite grâce à seulement quelques dizaines d'essais avec double-saut de cible pendant environ 15-20 mn, peut être retenue sur le long-terme. En effet, après avoir adapté des saccades à l'aide de 140 essais avec saut intra-saccadique de cible, une rétention significative des changements adaptatifs est observée jusqu'à 5 jours après le protocole (Alahyane et al., 2005). Dans ce cas précis, des saccades réactives ont été adaptées. Comme ces saccades ne sont pas les plus fréquentes dans la vie de tous les jours, le manque de signaux de désadaptation entre les sessions expérimentales peut avoir contribué à cette longue rétention. Quoi qu'il en soit, cette étude montre que les modifications plastiques du système saccadique induites avec une seule session d'adaptation persistent plus longtemps que ce qui était attendu pour une adaptation qualifiée de « court-terme ».

Contrairement à la proposition initiale de Miller et al. (1981), des études à la fois chez le singe et chez l'homme ont clairement montré que l'adaptation induite au court d'une session unique (adaptation dite à « court-terme ») repose sur des processus avec des constantes de temps différentes (Ethier et al., 2008b; Kojima et al., 2004; Kording, Tenenbaum, & Shadmehr, 2007). L'hypothèse émise dans ces études est que l'adaptation peut être décrite par deux processus : un processus rapide, à court-terme qui apprend beaucoup des erreurs mais dont la rétention est labile et un processus lent, à long-terme qui apprend lentement des mêmes erreurs mais dont la rétention est robuste. La prédiction de cette hypothèse est que quand une phase d'adaptation est suivie par une courte phase de désadaptation, le gain des saccades à la suite de cette désadaptation aura tendance à retourner vers l'état d'adaptation initiale. Ceci serait la conséquence du fait que le processus lent n'aura pas eu le temps de se désadapter. Pour tester cette prédiction, une adaptation en diminution ou en augmentation

d'amplitude est suivie par une désadaptation permettant de ramener le gain des saccades au niveau de pré-adaptation (Figure 20). Après cette phase de désadaptation, les auteurs ont enregistré des saccades pour lesquelles aucune erreur visuelle n'est ressentie. Les résultats de ces études ont montré que le gain des saccades enregistrées après désadaptation est sujet à une récupération spontanée vers l'état adapté. Cette récupération spontanée de l'état adapté serait la signature d'un système adaptatif basé sur plusieurs processus, qui apprendraient selon différentes échelle de temps (Kording et al., 2007). En effet, au début des différents blocs d'adaptation, des changements rapides se mettent en place et à chaque pause dans l'adaptation, des pertes d'adaptation sont visibles (Figure 20 – Ethier et al., 2008b). Ces deux phénomènes seraient les signatures du processus rapide qui apprend vite mais retient peu. Par contre, au fur et à mesure que les essais avec saut de cible se poursuivent, le processus lent va prendre le pas sur le processus rapide. Ceci va alors s'accompagner d'un ralentissement de l'adaptation mais d'une rétention qui sera conséquente (Figure 20). Lors de la désadaptation, l'inversion de la direction du saut de cible induit une « réactivation » importante du processus rapide, alors que le système lent n'a que peu de temps pour se désadapter. Alors, lorsqu'on teste le gain des saccades après cette désadaptation, la récupération spontanée de l'état adapté est une conséquence de la faible désadaptation du processus lent.

Le système saccadique repose au moins sur deux processus plastiques : un processus qui apprend vite mais qui retient peu et un processus qui apprend lentement mais qui retient les changements induits de façon robuste. Ces deux processus se distinguent ainsi par différentes échelles de temps. Dans l'optique d'utiliser l'adaptation saccadique à des fins de rééducation, il serait primordial de mieux comprendre les processus lents de l'adaptation et leur développement sur le long-terme.

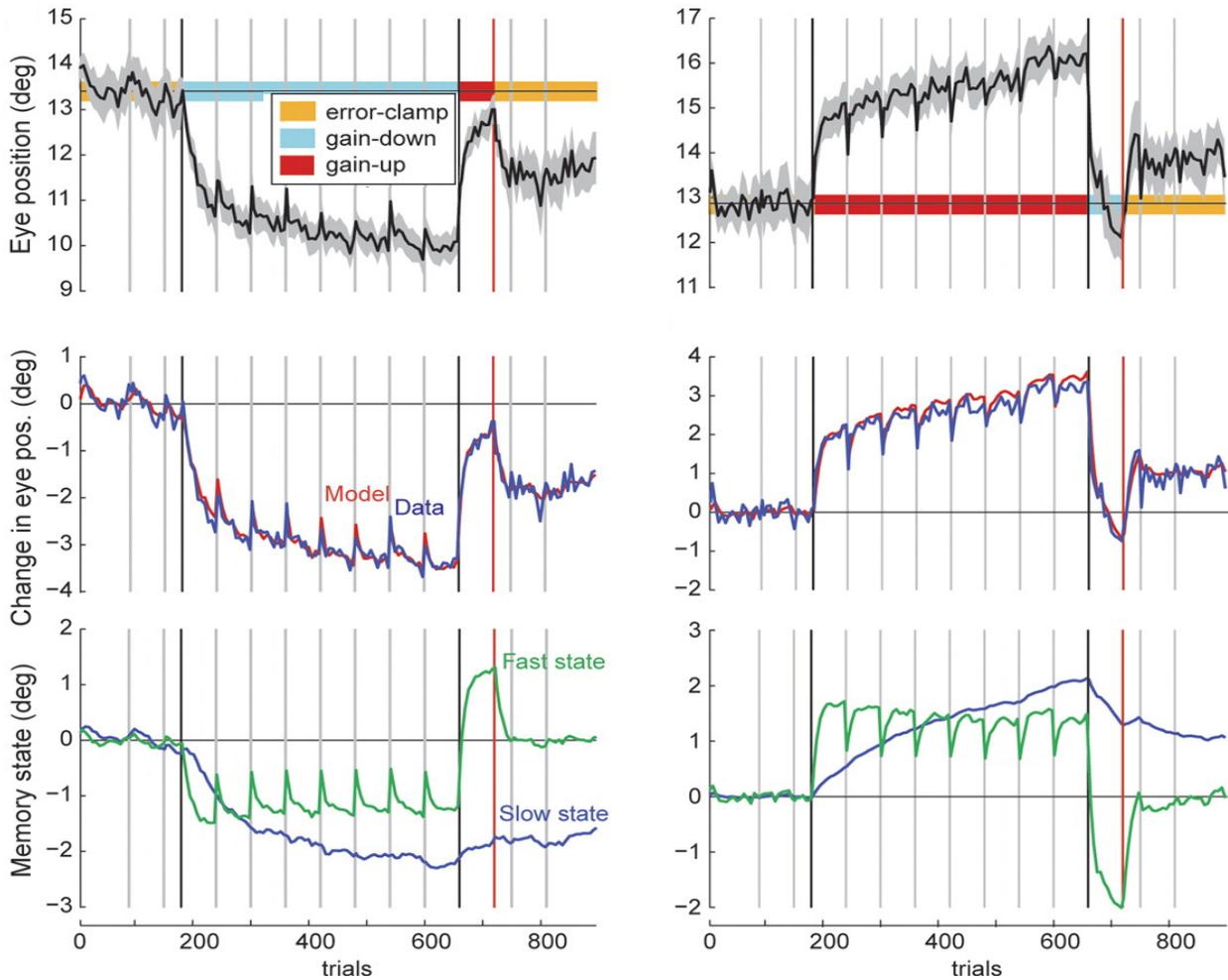


Figure 20 : Les processus lent et rapide de l'adaptation mis en évidence pour l'adaptation en diminution d'amplitude (gauche) et en augmentation d'amplitude (droite).

Dans les différents graphes, les barres horizontales grises indiquent des pauses de 30 secondes. Les 2 barres verticales noires marquent le début et la fin des essais d'adaptation. Les graphes du haut représentent l'amplitude des saccades moyennées sur les différents sujets. Les graphes du centre montrent l'ajustement aux données moyennées du modèle de l'adaptation avec les deux constantes de temps. Les graphes de la partie inférieure indiquent la contribution de chacun des deux processus du modèle (*Fast state*: processus rapide; *Slow state*: processus lent).

Error-clamp: essais avec la cible présentée en position fovéale – *gain-down*: essais induisant une diminution d'amplitude des saccades – *gain-up*: essais induisant une augmentation d'amplitude des saccades.

Figure extraite d'Ethier et al. (2008b).

F. L'adaptation saccadique et les signaux extra-rétiniens

Notre système nerveux central recueille des informations visuelles essentiellement pendant les périodes de fixation, et peu pendant les saccades à cause de la suppression saccadique. C'est un peu comme si les images rétiniennes fournies au cerveau étaient des photos instantanées de différents endroits de l'espace. Diverses études ont permis de comprendre comment le cerveau arrive à mettre tous ces clichés ensemble pour construire une image globale du monde et comment une impression de vision continue est maintenue en dépit de l'interruption des entrées visuelles par les mouvements saccadiques (Haarmeier, Thier, Repnow, & Petersen, 1997; Hamker, Zirnsak, Calow, & Lappe, 2008; Niemeier, Crawford, & Tweed, 2003; Wurtz, 2008; Wurtz, Joiner, & Berman, 2011). Ceci est possible car notre cerveau est capable de prédire, avant la production du mouvement, quelles seront les entrées rétiniennes disponibles lors de la période de fixation suivant le mouvement. Cette prédiction est réalisée grâce à des signaux extra-rétiniens renseignant le cerveau sur la position ou le déplacement des yeux durant la saccade. Ces signaux proviennent de deux sources : les informations de position des yeux obtenues via la proprioception des muscles extra-oculaires et la copie de la commande motrice qui est envoyée aux muscles extra-oculaires, aussi appelée copie efférente. Ces signaux extra-rétiniens sont nécessaires à la production de séries de saccades précises. Seule la copie efférente, et non la proprioception, joue un rôle dans les déplacements attentionnels précédents les saccades ainsi que dans les tâches de localisation péri-saccadiques de cible (voir pour revue : Wurtz, 2008).

Dans les conditions naturelles, la copie efférente représente le mouvement à produire. Toutefois, lorsque l'amplitude des saccades est adaptée, on peut se demander si cette copie efférente code le mouvement désiré (c'est-à-dire le mouvement vers la cible avant le saut) ou le mouvement réel (c'est-à-dire au mouvement adapté). Déterminer si la copie efférente représente le mouvement désiré ou le mouvement réel peut fournir des indications fonctionnelles concernant le niveau du site d'adaptation par rapport aux signaux de copie efférente. Nous allons aborder cette question en examinant les effets de l'adaptation saccadique sur les mécanismes de programmation de série de saccades, de déplacement attentionnel et de localisation visuelle.

1. Adaptation et programmation de séquences de saccades

Pour la programmation de séquences de saccades, il a été montré que deux saccades précises peuvent être produites vers des cibles flashées séquentiellement, même quand la cible

de la deuxième saccade disparaît lors de la latence de la première saccade (Hallett & Lightstone, 1976; voir pour revue : Pisella et al., 2011). Dans cette configuration, notre cerveau a besoin de connaître la position des yeux après la première saccade pour programmer la seconde (Figure 21A). Cette position peut être fournie par la proprioception des muscles extra-oculaires et par la copie éfférente de la première saccade. Cependant, comme la précision de la seconde saccade est observée même après déafférentation des muscles extra-oculaires chez le singe (Guthrie, Porter, & Sparks, 1983; Lewis, Zee, Hayman, & Tamargo, 2001), la copie éfférente de la première saccade semble contribuer majoritairement au signal extra-rétinien nécessaire pour la production de séquences de saccades. Trois études ont testé la relation hiérarchique fonctionnelle entre les signaux de copie éfférente et le site d'adaptation (Collins, 2010; Dore-Mazars, Vergilino-Perez, Collins, Bohacova, & Beauvillain, 2006; Tanaka, 2003). Pour ce faire, les auteurs ont adapté des saccades réactives dans une direction donnée (par exemple vers la droite). Ils ont ensuite testé des séquences de saccades vers des cibles présentées brièvement et dont la première saccade est produite dans la direction adaptée (Figure 21A). Si les signaux de copie éfférente sont codés en amont du site d'adaptation, alors cette copie représentera le mouvement désiré. De ce fait, la seconde saccade ne compensera pas les modifications adaptatives de la première saccade et sera peu précise (Figure 21B, Hypothèse 1). Inversement si les signaux de copie éfférente sont codés en aval du site d'adaptation, alors cette copie codera pour le mouvement réel (c'est-à-dire le mouvement adapté). Ainsi lors de la programmation de la seconde saccade, les modifications adaptatives de la première saccade seront prises en compte et cette seconde saccade sera précisément dirigée vers la cible (Figure 21B, Hypothèse 2).

Les résultats obtenus chez le singe (Tanaka, 2003) et chez l'homme (Collins, 2010) montrent que l'adaptation en réduction d'une saccade réactive est compensée à 70-80% par la deuxième saccade de la séquence lorsque cette dernière n'est pas dans la direction adaptée. Par contre, dans le cas où la seconde saccade est dirigée dans la même direction que la saccade adaptée, cette compensation n'est que de ~50% (Dore-Mazars et al., 2006). La faible compensation obtenue dans cette étude peut provenir d'un conflit entre transfert d'adaptation à la seconde saccade (car dans la direction adaptée) et compensation d'adaptation. Chez le singe (Tanaka, 2003), une compensation similaire a été mise en avant suite à une adaptation en augmentation d'amplitude des saccades réactives.

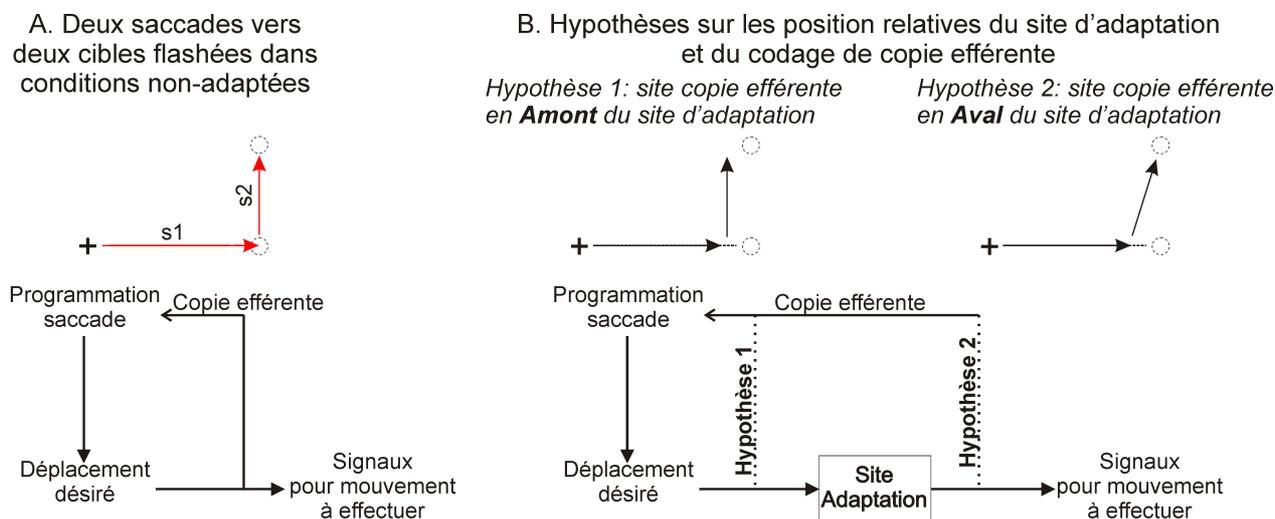


Figure 21 : Hypothèses concernant la localisation du site d'adaptation par rapport aux signaux de copie efférente nécessaire à la production de séries de saccades.

(A) : Dans une tâche de double-saccade, deux cibles sont flashées rapidement et les sujets doivent produire des saccades en direction de ces cibles, dans l'ordre de présentation. Pour que la seconde saccade soit dirigée précisément vers sa cible, la programmation de celle-ci doit prendre en compte le déplacement effectué lors de la première saccade (conditions non-adaptées). Cette programmation de la seconde saccade (s_2) s'appuie sur le signal de copie efférente de la première saccade (s_1).

(B) : Lorsque la première saccade de la séquence est modifiée par l'adaptation, la programmation de la deuxième saccade va nous permettre d'inférer les positions relatives du site d'adaptation et du site de copie efférente. Hypothèse 1 : Si la seconde saccade ne prend pas en compte les modifications de la première saccade, alors le site de copie efférente est situé en amont du site d'adaptation. Hypothèse 2 : A l'inverse, si la copie efférente est codée en aval du site d'adaptation alors, la seconde saccade compensera les changements de la première saccade.

En conclusion, les signaux de copie efférente nécessaire à la programmation de séquences de saccades semblent coder pour le mouvement réel. Cette copie est alors codée chez l'homme, en aval du site d'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et chez le singe, en aval des sites d'adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude de ces mêmes saccades. Dans la suite de cette section (partie III.), nous considérerons les études qui ont montré, chez l'homme, que les mécanismes d'adaptation des saccades réactives et volontaires sont partiellement séparés. De plus, diminuer ou augmenter l'amplitude des saccades repose également sur des processus d'adaptation différents (partie IV.). **Dans la partie expérimentale, nous avons alors testé, chez l'homme, si ces différents mécanismes d'adaptation sont situés en amont ou en aval des signaux de copie efférente utilisés pour la production de séquence de saccades (chapitre V.).**

2. Adaptation et déplacement pré-saccadique de l'attention

Les saccades sont précédées par un déplacement du focus attentionnel vers la position d'arrivée des yeux et ce déplacement dépend du signal de copie efférente des saccades (Deubel & Schneider, 1996; Hoffman & Subramaniam, 1995; Kowler, Anderson, Doshier, & Blaser, 1995). Ceci a pu être mis en évidence grâce à des tâches de discrimination visuelle pré-saccadique. En effet, lorsque des sujets préparent une saccade vers une position de l'espace et qu'un stimulus visuel à discriminer est présenté avant cette saccade, les meilleures performances sont obtenues lorsque le stimulus à discriminer est apparu au niveau du point d'arrivée de la saccade. Inversement, les performances dans cette tâche de discrimination sont moindres lorsque le stimulus à discriminer et la cible saccadique ne coïncident pas spatialement. Différents auteurs se sont demandés si l'attention est déplacée vers la position désirée des yeux (c'est-à-dire vers la cible saccadique) ou si elle est déplacée vers la position effective des yeux (c'est-à-dire vers la position d'arrivée de la saccade). Ils ont alors utilisé le paradigme de double-saut de cible (McLaughlin, 1967) afin d'induire une modification de l'amplitude des saccades et entraîner ainsi une dissociation entre la position désirée des yeux et la position réelle d'arrivée des yeux. Ditterich, Eggert, & Straube (2000a) ont montré qu'après une adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives, le meilleur taux de discrimination demeure au niveau de la cible saccadique et ne transfère pas au niveau de la position finale des yeux. Ces auteurs suggèrent que le déplacement pré-saccadique de l'attention serait couplé à la cible saccadique et non pas à la position d'arrivée de la saccade. Toutefois, deux études plus récentes ont fourni des résultats totalement contradictoires avec cette première, après adaptation de saccades réactives et de saccades volontaires (Collins &

Dore-Mazars, 2006; Dore-Mazars & Collins, 2005). En effet, ces deux études ont montré que le focus attentionnel pré-saccadique se déplace en direction de la position finale de la saccade et ne coïnciderait alors plus avec la position de la cible visuelle qui a permis de produire la réponse saccadique. Les différences entre ces études peuvent provenir du fait que les modifications d'amplitude induites par Ditterich et al. (2000a) sont trop faibles pour mettre en évidence un déplacement pré-saccadique de l'attention en direction de la position d'arrivée des yeux. En effet, les auteurs ont mesuré les performances discriminatives après seulement 50 essais d'adaptation alors qu'une centaine d'essais est généralement requis chez l'homme afin d'obtenir des modifications de gain robustes. De plus, il est intéressant de noter que, bien que Ditterich et al. (2000a) rapportent une meilleure discrimination au niveau de la cible saccadique, la performance après adaptation au niveau de la position d'arrivée des yeux (c'est-à-dire la position adaptée) est meilleure qu'avant adaptation (voir leur Figure 4A). Sur la base de ces différentes études, il est possible de conclure que le déplacement pré-saccadique de l'attention a tendance à se diriger vers la position effective des yeux et non vers la position de la cible saccadique. Notons qu'une étude récente a montré que le déplacement pré-saccadique de l'attention serait déplacé à la fois vers la position de la cible saccadique et à la fois vers la position d'arrivée des saccades adaptées (Collins, Heed, & Roder, 2010b). Ces données peuvent s'interpréter d'au moins deux façons. Une première possibilité est que des signaux de copie efférente sont récupérés en amont et en aval du site d'adaptation, expliquant ce double foyer attentionnel. La deuxième possibilité est que le déplacement attentionnel dépend de la sélection visuelle de la cible saccadique et de la copie efférente du mouvement qui est en cours de préparation. Dans ce cas également, la copie efférente représenterait le mouvement réel et non le mouvement désiré. La différence de résultats entre cette étude et les précédentes peut s'expliquer par le fait que l'adaptation induite est une adaptation en direction, avec d'importants sauts de cible.

La présentation brève d'un indice visuel saillant peut également induire un déplacement de l'attention. Ce déplacement attentionnel est responsable d'une réduction des latences pour les saccades dirigées vers la position où l'indice a été flashé. Cette facilitation peut être due au fait que la présentation de l'indice améliore le traitement visuel de la cible saccadique ou que cet indice facilite la production du mouvement. Savoir si cette attention exogène est dirigée vers la cible saccadique ou vers la position d'arrivée des yeux permettrait de mieux comprendre à quel niveau (sensoriel ou moteur) la facilitation se met en place. Comme expliqué dans le paragraphe précédent, cette question peut être abordée grâce au paradigme de

double-saut de cible qui permet une dissociation entre la cible visuelle et la réponse motrice. Khan, Heinen, & McPeck (2010) ont tiré avantage de cette dissociation et ont adapté des saccades de 15° en déplaçant la cible pendant la saccade à 10° (McLaughlin, 1967). Pendant les essais d'adaptation, un indice visuel est présenté soit à 15° (position de la cible) soit à 10° (position attendue de fin de la saccade). Les auteurs montrent qu'après adaptation, le phénomène de facilitation saccadique est uniquement détecté lorsque les indices visuels sont présentés à 10°, c'est-à-dire au niveau de la position d'arrivée du mouvement. Ainsi, ce déplacement de l'attention faciliterait la production de la saccade plutôt que le traitement de la cible saccadique. Ces données semblent montrer l'existence d'une interaction spatiale entre la position visuelle de l'indice attentionnel et la position de fin de saccade.

En conclusion, les déplacements pré-saccadiques de l'attention (vers les cibles saccadiques ou vers des indices visuels saillants) sont couplés aux étapes motrices de production de la saccade et non aux étapes sensorielles de traitement de cible. Ceci indique que la copie efférente impliquée dans les déplacements attentionnels pré-saccadiques code pour la saccade adaptée. Ces différentes études nous permettent de conclure que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et volontaires prend place en amont des signaux de copie efférente nécessaires au déplacement pré-saccadique de l'attention.

3. Adaptation et localisation visuelle

L'adaptation saccadique a comme résultat une modification de la commande motrice des saccades, toutefois ces changements pourraient avoir des conséquences sur la perception de l'espace visuel. Dans cette partie, nous allons évoquer différentes études qui ont testé l'effet de l'adaptation sur la localisation de cibles mais pour lesquelles la réponse attendue n'était pas un mouvement de pointage. Les effets de l'adaptation saccadique sur les mouvements de pointage seront abordés ultérieurement.

Localisation visuelle lors d'essais de fixation. Une première stratégie d'étude des effets de l'adaptation saccadique sur la perception visuelle, est de tester cette dernière indépendamment de tout mouvement saccadique. Pour cela, on demande à des sujets de localiser des cibles flashées (réponse verbale, utilisation d'une souris d'ordinateur...) tout en maintenant les yeux sur un point de fixation. Cette première stratégie n'étant pas couplée à une saccade, elle ne permet pas de tester le niveau fonctionnel de l'adaptation par rapport aux signaux de copie efférente. Toutefois, nous avons préféré rassembler les informations concernant les effets de l'adaptation sur la localisation visuelle, expliquant pourquoi nous présentons ces études dans cette partie.

Plusieurs études montrent que des cibles flashées en condition de fixation oculaire sont localisées précisément suite à une adaptation induite grâce au paradigme de double-saut de cible (Figure 22A – Awater, Burr, Lappe, Morrone, & Goldberg, 2005; Collins, Dore-Mazars, & Lappe, 2007a; Georg & Lappe, 2009; Zimmermann & Lappe, 2010). A l'opposé, une seule équipe a montré que les cibles sont légèrement mal localisées et ce, dans la direction des changements adaptatifs induits (Moidell & Bedell, 1988). On notera cependant que les erreurs de localisation reportées sont faibles (de l'ordre de $0,5^\circ$), bien inférieures aux changements adaptatifs induits, et qu'elles atteignent un niveau statistique que si l'on compare les effets de l'adaptation en augmentation d'amplitude avec ceux de l'adaptation en diminution d'amplitude. Ces différentes études montrent ainsi que l'adaptation en diminution d'amplitude n'induirait pas ou peu de modifications des représentations de l'espace perceptif.

Lorsque l'adaptation est induite en faisant systématiquement sauter la cible de 3° en fonction de la position d'arrivée de la saccade (2^{ème} moyen de contrôle du saut de cible – voir Figure 19B), alors des erreurs de localisation dans la direction des changements adaptatifs sont mises en évidence lors d'essais de fixation (Figure 22B – Zimmermann & Lappe, 2010). Zimmermann & Lappe (2010) supposent que le fait de maintenir une erreur post-saccadique constante avec cette méthode d'adaptation résulterait en des modifications des représentations spatiales, à l'origine des erreurs de localisation.

En conclusion, lorsque l'adaptation saccadique est induite avec le paradigme de double-saut de cible classique, les capacités perceptives des sujets ne sont pas ou peu affectées. Ces données suggèrent que cette adaptation ne modifie pas les représentations de l'espace visuel qui servent à la perception non couplée à une action. Par contre, quand l'adaptation est induite avec une méthode maintenant l'erreur post-saccadique constante, alors la localisation de stimuli devient erronée et ce, en direction de l'adaptation. Cet effet perceptif est interprété comme résultant d'une modification de la représentation de l'espace.

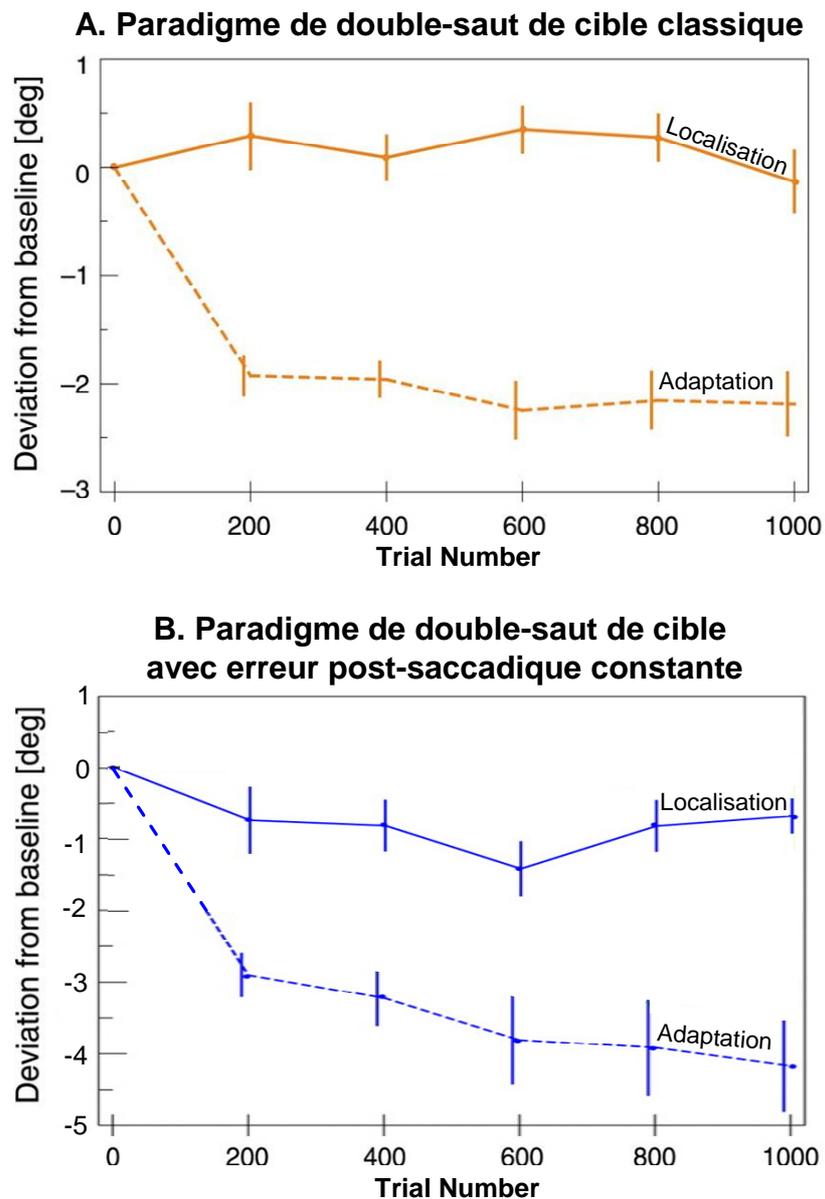


Figure 22 : Adaptation et localisation de cibles pendant des essais de fixation.

(A) : L'adaptation induite grâce à la méthode qui fait sauter la cible en fonction de sa position initiale n'induit pas d'erreurs de localisation. (B) : L'adaptation mise en place avec la méthode où la cible saute en fonction de la position d'arrivée de la saccade est responsable d'erreurs de localisation.

Les traits en pointillés représentent les modifications adaptatives des saccades alors que les traits pleins matérialisent les réponses à la localisation de cibles flashées. Les échelles en ordonnées des graphes (A) et (B) sont différentes.

Figure extraite et modifiée de Zimmermann & Lappe (2010).

Localisation couplée à la production d'une saccade. La deuxième stratégie utilisée pour étudier les effets de l'adaptation sur des tâches de localisation consiste à faire rapporter la position d'un stimulus après la production d'une saccade. Lorsque les stimuli sont flashés après les saccades, ils sont perçus au niveau de leur position réelle (Georg & Lappe, 2009). Par contre, des erreurs de localisation dans le sens de l'adaptation sont mises en évidence dans deux cas. Dans un premier cas, le stimulus à localiser est présenté avant la saccade, et c'est seulement une fois la saccade effectuée que le sujet rapporte la position de ce stimulus (Figure 23 – Awater et al., 2005; Bahcall & Kowler, 1999; Bruno & Morrone, 2007; Collins et al., 2007a; Georg & Lappe, 2009; Zimmermann & Lappe, 2009). Dans un deuxième cas, le stimulus à localiser est la cible saccadique ; cette cible est éteinte pendant la saccade et rallumée 250 ms après la saccade, décalée par rapport à la position initiale. Le sujet doit alors indiquer dans quel sens (vers la droite ou vers la gauche) la cible post-saccadique est décalée par rapport à la cible pré-saccadique (Collins, Heed, & Roder, 2010a; Collins, Rolfs, Deubel, & Cavanagh, 2009; Klingenhoefer & Bremmer, 2011). Les résultats de l'ensemble de ces études indiquent que l'adaptation induit des erreurs de localisation uniquement lorsqu'un processus de mémoire trans-saccadique est mis en jeu, c'est-à-dire lorsque la position d'un stimulus doit être retenu en mémoire pendant la production d'une saccade et rapportée après celle-ci.

Quand le stimulus est flashé avant la saccade, Collins et al. (2007) ont de plus montré que la présence de la cible après saut intra-saccadique entraîne des erreurs de localisation plus importantes que lorsque cette cible est éteinte pendant la saccade. Ceci indique que la présence de repères visuels peut influencer les mécanismes de perception visuelle. Toutefois, comme des erreurs de localisation sont mises en évidence même en absence de cible saccadique, la localisation d'un stimulus impliquerait des signaux de copie efférente de la saccade pour inférer la position post-saccadique d'un objet à partir de sa position pré-saccadique (Bahcall & Kowler, 1999). Comme les stimuli à localiser ne sont pas perçus à leur position réelle mais déplacés dans le sens de l'adaptation, cette copie efférente représenterait le mouvement désiré et non le mouvement effectué. Ainsi, la localisation trans-saccadique de stimuli implique des signaux de copie efférente codés en amont du site d'adaptation. Ce résultat a été mis en avant pour l'adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude de saccades réactives ainsi que pour l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades volontaires.

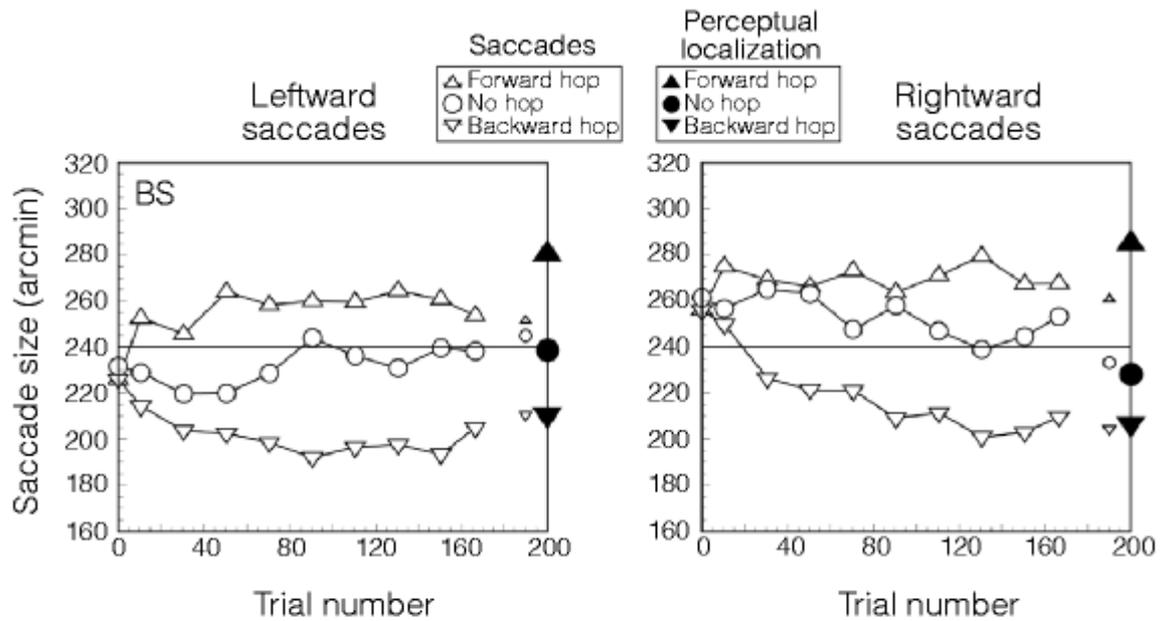


Figure 23 : Adaptation et localisation de cibles couplée à la production de saccades.

L'adaptation en augmentation (*forward hop*) et en diminution (*backward hop*) d'amplitude a été induite grâce au paradigme de double-saut de cible. Les tailles des saccades pendant l'adaptation et à la fin de l'adaptation sont représentées par les symboles blancs. Une session contrôle sans saut intra-saccadique de cible a également été réalisée (*no hop*). Les résultats de localisation de stimuli flashés avant les saccades et dont les positions sont rapportées après les saccades sont indiqués par les symboles en noir. Après adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude, les stimuli flashés sont perçus décalés dans le sens de l'adaptation.

Figure extraite de Bahcall & Kowler (1999).

En marge de cette conclusion, plusieurs arguments soulevés récemment proposent que la localisation trans-saccadique ne dépende pas uniquement de signaux de copie efférente. En effet, les erreurs de localisation sont généralement inférieures aux modifications saccadiques induites (sauf Collins et al., 2010a). De plus, Georg & Lappe (2009) montrent que des cibles qui sont flashées plus de 1000 ms avant le début des saccades peuvent être mal localisées. Or à un moment aussi précoce avant le début d'une saccade, aucun processus pré-saccadique n'est connu comme étant déjà actif. Quel(s) autre(s) facteur(s) pourrai(en)t expliquer ces erreurs de localisation ? Collins et al. (2007) ont montré que les erreurs de localisation présentent des caractéristiques similaires avec les champs d'adaptation. Ces auteurs proposent alors que les propriétés métriques de la saccade qui serait programmée en direction du stimulus à localiser, mais qui ne serait pas exécutée, pourrait influencer la localisation de ce stimulus.

Pour conclure, les signaux de copie efférente impliqués dans la programmation de séquences de saccades et dans le déplacement pré-saccadique de l'attention sont codés en amont du site d'adaptation. A l'inverse, les erreurs perceptives trans-saccadiques suivant des modifications adaptatives suggèrent que le signal de copie efférente impliqué dans la localisation perceptive code pour le mouvement saccadique réel et non pour le mouvement désiré. Ceci signifie alors que cette copie efférente engagée dans les processus de localisation est codée en aval du site d'adaptation. Ces résultats impliquent que **des signaux de copie efférente sont codés à différents niveaux de la transformation sensori-motrice permettant la production d'une saccade** (Sommer & Wurtz, 2008) **et ces copies efférentes sont engagées dans des processus différents.**

En accord avec Sommer & Wurtz (2008), il semble que des copies efférentes sont obtenues à différents niveaux de la chaîne de transformation sensori-motrice. Ainsi le codage de la copie efférente nécessaire à la programmation de séquences de saccades et au déplacement pré-saccadique de l'attention prendrait place en aval du site d'adaptation en diminution d'amplitude. A l'inverse, le signal de copie efférente impliqué dans la perception visuelle trans-saccadique serait codé en amont des mécanismes d'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude des saccades réactives et volontaires.

G. Le site d'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives est à un niveau moteur

L'adaptation saccadique résulte en une modification de la commande motrice des saccades dirigées vers une cible. Ces changements adaptatifs peuvent se mettre en place à différents niveaux de la chaîne de transformation sensori-motrice. Si cette adaptation affecte des étapes de traitement de l'information sensorielle, alors les représentations visuelles de l'espace seraient modifiées et cette modification de l'espace résulterait en une modification de la taille des saccades. A l'inverse si l'adaptation implique des étapes plutôt tardives, motrices, on devrait s'attendre à ce que les changements induits soient spécifiques des mouvements saccadiques et/ou des mécanismes d'orientation du regard. La dichotomie entre modifications sensorielles et motrices utilisée ici s'appuie essentiellement sur l'organisation du système saccadique, pour lequel les informations visuelles sont traitées à un niveau essentiellement cortical alors que la préparation motrice a lieu à partir du colliculus supérieur jusqu'aux motoneurones. Dans cette partie, nous allons présenter les études de transfert à différentes fonctions motrices dont le principal objectif était de tester le niveau fonctionnel auquel l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives se met en place.

1. Transfert d'adaptation à d'autres effecteurs

Lorsque l'on souhaite saisir un objet, nos yeux vont généralement se diriger vers cet objet d'intérêt afin de guider notre mouvement. Toutefois si l'adaptation saccadique induit des modifications des représentations de l'espace visuel, alors ces modifications pourraient entraîner des changements de nos mouvements du bras. Différentes études montrent qu'après adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives, les mouvements de pointage effectué dans une condition de fixation oculaire ne sont pas (Cotti, Guillaume, Alahyane, Pelisson, & Vercher, 2007; Hernandez et al., 2008) ou peu (de Graaf, Pelisson, Prablanc, & Goffart, 1995; Kroller, de Graaf, Prablanc, & Pelisson, 1999) modifiés. Ceci implique donc que l'adaptation saccadique n'a pas induit de modifications dans les étapes de représentation de la cible, permettant ainsi la production de mouvements du bras précis. Par contre, lorsqu'au cours de la phase d'adaptation ou en post-adaptation les saccades sont couplées à des mouvements de pointage, alors ces derniers présentent des changements associés à l'adaptation (Bekkering, Abrams, & Pratt, 1995; Bruno & Morrone, 2007; Cotti, Vercher, & Guillaume, 2011; Kroller et al., 1999). Ces changements d'amplitude du pointage qui sont dans la même direction que le changement d'amplitude des saccades pourraient simplement être dus au couplage entre l'œil et la main et non pas à une adaptation qui prend place à un

niveau sensoriel. Pour vérifier cette supposition, Cotti et al. (2011) ont demandé à leurs sujets de pointer sans voir leur main vers une cible qui disparaît au début de la saccade. Dans cette condition, comme les sujets ne voient ni leur main, ni la cible, les seules informations disponibles sur la saccade qui vient d'être produite et qui pourraient modifier le mouvement du bras sont les signaux extra-rétiniens et plus particulièrement la copie efférente de la saccade. Vu que les mouvements du bras sont modifiés dans la même direction bien que dans une moindre mesure que les saccades (Figure 24), cette copie efférente serait obtenue en aval du site d'adaptation des saccades réactives.

La plupart des expériences d'adaptation ont été réalisées sans mouvement de tête, grâce à l'utilisation de mentonnière ou de systèmes de contention tout aussi divers qu'imaginatifs. Cependant dans des conditions naturelles, nous déplaçons notre regard en combinant fréquemment mouvements de tête et mouvements des yeux. Afin de savoir si l'adaptation des saccades réactives prend place à un niveau plutôt sensoriel ou moteur, il est possible de tester le transfert d'adaptation aux mouvements de la tête. Il a été montré que l'adaptation saccadique induite en condition tête fixe ne transfère pas aux mouvements de tête, lorsque ces derniers sont produits non pas pour orienter le regard mais afin de « pointer » dans une direction, que ce soit vers une cible flashée ou en réponse à une indication verbale (Kroller, Pelisson, & Prablanc, 1996). Ce premier résultat montre que l'adaptation saccadique est spécifique de l'effecteur et que les modifications plastiques prendraient place à un niveau plutôt moteur. Par contre, l'adaptation saccadique induite alors que la tête est fixe modifie les mouvements de tête lorsque ceux-ci sont couplés à des mouvements des yeux et que ces déplacements de tête jouent un rôle d'orientation du regard (Phillips, Fuchs, Ling, Iwamoto, & Votaw, 1997). Ceci implique donc que l'adaptation prendrait place à un niveau où les commandes des yeux et de la tête pour orienter le regard ne sont pas encore séparées. De surcroît, chez l'homme comme chez le singe, l'adaptation du regard en condition tête libre est associée à des modifications à la fois des mouvements de tête et des mouvements des yeux (Cecala & Freedman, 2008; Cecala & Freedman, 2009). Ces études montrent que l'adaptation du regard prend place à un niveau plutôt moteur, où la commande du regard n'est pas encore séparée en une commande oculomotrice et une commande céphalomotrice.

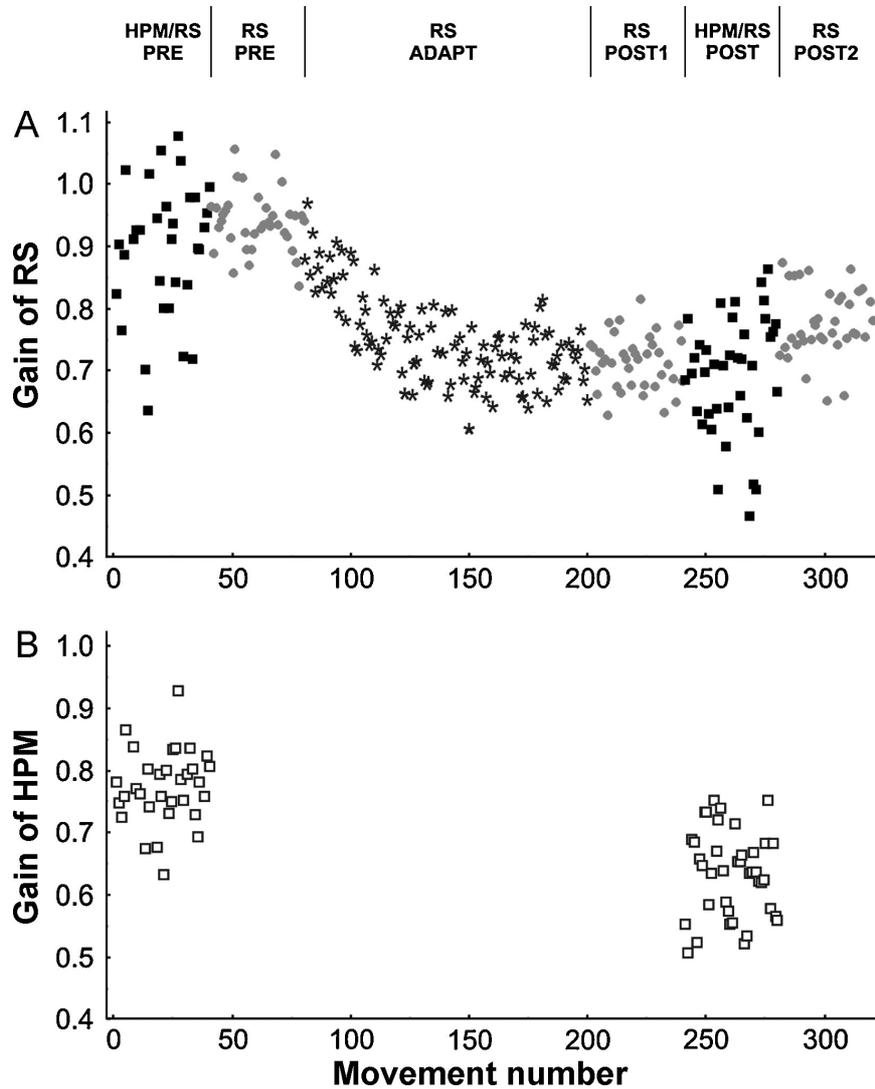


Figure 24 : Gain de saccades réactives (A) et de mouvements de pointages (B) pour un sujet.

Les mouvements de pointage en absence de vision de la main (B) sont couplés à la production d'une saccade réactive afin de tester si la copie efférente de la saccade influence le pointage.

RS : *Reactive saccade* – HPM : *Hand Pointing Movement* – Pre : *Pre-adaptation* – Post : *Post-adaptation* – Adapt : *Adaptation* – HPM/RS : *Reactive Saccade accompanying Hand Pointing Movement*.

Figure extraite de Cotti et al. (2011).

En résumé, l'adaptation des saccades réactives ne transfère pas aux mouvements du bras, mais pourrait induire des modifications des mouvements de pointage grâce au couplage œil-main. Cette adaptation ne prendrait alors pas place au niveau des étapes de représentations de cible communes aux deux effecteurs mais plutôt à un niveau spécifique des saccades. Comme cette adaptation peut aussi modifier les mouvements de tête permettant l'orientation du regard, elle aurait lieu à un niveau où les commandes du regard ne sont pas encore découplées en commande pour les yeux et commande pour la tête. Le colliculus supérieur est impliqué dans l'orientation du regard et pourrait alors être un acteur important de l'adaptation saccadique.

2. Transfert d'adaptation entre modalités sensorielles

La plupart des saccades que nous produisons sont dirigées vers des cibles visuelles. Mais lorsqu'un chien aboie sur notre passage ou lorsque nous nous brûlons en sortant un gâteau du four, nous allons déplacer notre regard vers ces stimuli auditifs ou somesthésiques. Si l'adaptation saccadique prend place à un niveau sensoriel, ceci implique qu'elle est spécifique de la modalité sensorielle. Alors, en adaptant des saccades visuelles on ne devrait pas mettre en évidence de modifications de saccades produites grâce à des modalités sensorielles différentes (saccades tactiles, visuelles...). Inversement, si la plasticité oculomotrice prend place à un niveau moteur, alors elle devrait transférer globalement aux saccades ayant le même vecteur moteur, quelle que soit la modalité sensorielle qui a permis leur déclenchement. Deux études ont montré que suite à une adaptation de saccades visuelles, le gain de saccades dirigées vers des stimuli auditifs est modifié (Collins et al., 2010a; Frens & van Opstal, 1994). De même dans notre laboratoire, Valérie Gaveau a adapté des saccades visuelles et mis en évidence un transfert total de cette adaptation à des saccades déclenchées par stimulation tactile (Figure 25 – Gaveau, Panouilleres, Brozzoli, Urquizar C., & Farne, 2010).

Ces résultats de transfert d'adaptation entre saccades dirigées vers des stimuli de modalité sensorielle différente nous permettent de proposer que l'adaptation saccadique se développe à un niveau multimodal et/ou à un niveau moteur.

3. Transfert d'adaptation entre les catégories de saccades

Comme indiqué dans la partie sur les saccades oculaires, le cortex pariétal postérieur est plus spécifiquement impliqué dans la production de saccades réactives alors que le cortex frontal joue un rôle plus important dans la génération de saccades volontaires.

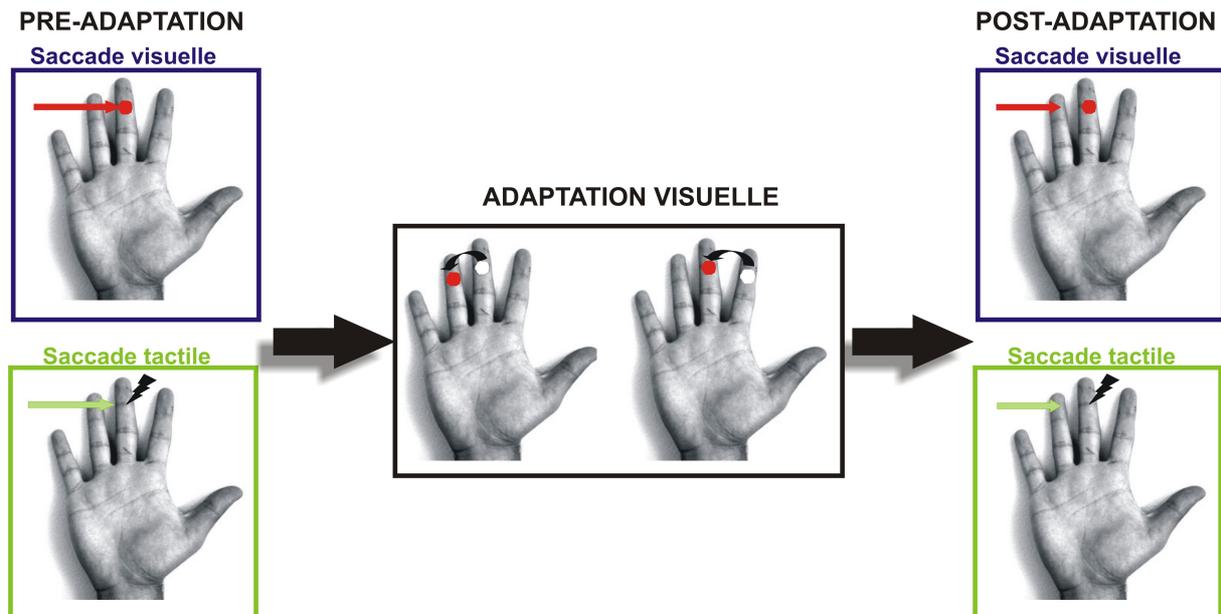


Figure 25 : Adaptation de saccades visuellement-guidées et transfert à des saccades tactiles.

Les points rouges et les flèches rouges représentent les cibles visuelles et les saccades visuellement guidées. Les flèches vertes indiquent les saccades dirigées vers une stimulation tactile (éclair). Les flèches noires arrondies matérialisent les sauts de cibles visuelles pendant l'adaptation.

Figure modifiée de Gaveau et al., (2010).

Par contre, au niveau du tronc cérébral et du cervelet, les aires décrites sont communes aux différents types de saccades. Adapter les saccades d'une catégorie et tester le transfert de cette adaptation à l'autre catégorie peut permettre de savoir si l'adaptation saccadique prend place au niveau de structures communes ou spécifiques à ces deux catégories, et donc à un niveau plutôt sensoriel ou moteur.

La première étude qui a testé si l'adaptation de deux catégories de saccades reposait sur un seul et même mécanisme a induit des modifications de saccades volontaires produites grâce à un protocole d'*overlap* avec délai et testé l'effet de cette adaptation sur des saccades réactives (Erkelens & Hulleman, 1993). Les auteurs rapportent un faible transfert d'adaptation des saccades volontaires aux réactives, de l'ordre de 20%. Plus tard, Deubel (1995b) a montré que l'adaptation de saccades réactives transfère peu aux saccades volontaires d'exploration et aux saccades mémorisées. Inversement, lorsque les saccades volontaires d'exploration sont adaptées, les saccades réactives ne sont que partiellement modifiées. Hopp & Fuchs (2002) ont en plus mis en évidence que l'adaptation de saccades réactives transfère complètement aux saccades expresses et inversement. Ceci indique alors que l'adaptation des saccades réactives et des saccades expresses fait appel à un substrat commun. La dernière étude en date ayant testé le transfert d'adaptation entre différentes catégories de saccades a mis en évidence que l'adaptation de saccades réactives, de saccades expresses et de saccades produites dans un protocole d'*overlap* avec délai transfère fortement aux saccades mémorisées (Hopp & Fuchs, 2010). Inversement, l'adaptation de saccades mémorisées ne transfère que partiellement aux saccades réactives, aux saccades expresses et aux saccades produites grâce au protocole d'*overlap* avec délai. Les auteurs proposent alors que l'adaptation repose sur un site commun pour les saccades réactives, expresses, avec délai et mémorisées et sur un site spécifique pour les saccades mémorisées.

Plusieurs autres études ont également montré l'existence d'un transfert partiel entre les catégories de saccades (Alahyane et al., 2007; Collins & Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Fujita et al., 2002; Zimmermann & Lappe, 2009). Concernant les saccades réactives et les saccades volontaires d'exploration, les patterns de transfert mis en évidence sont généralement asymétriques (Alahyane et al., 2007; Collins & Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Zimmermann & Lappe, 2009). En effet, l'adaptation des saccades volontaires transfère fortement aux saccades réactives (entre 75 et 91% selon les études, sauf Zimmermann & Lappe, 2009 qui rapportent un transfert de seulement 43%) alors que les modifications adaptatives des saccades réactives influent faiblement sur le gain des saccades volontaires (entre 12 et 57%). Le fort transfert de l'adaptation des saccades d'exploration aux saccades

réactives suggère qu'il existe une structure commune pour l'adaptation de ces deux catégories de saccades. Cette structure commune pourrait être située au niveau du colliculus supérieur ou dans les régions du tronc cérébral situées en aval de celui-ci. Par contre, le faible transfert d'adaptation des saccades réactives aux saccades volontaires laisse penser que l'adaptation des saccades réactives pourrait impliquer un site d'adaptation spécifique. Comme tout au long de cette partie nous avons mis en évidence que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives prend place à un niveau moteur, ce site spécifique est probablement proche de la sortie motrice.

L'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives prend place à un niveau moteur de la chaîne de transformation sensori-motrice car :

- Elle n'affecte pas les représentations visuelles communes aux saccades et au pointage
- Elle transfère aux mouvements de tête nécessaires à l'orientation du regard et aux saccades induites par d'autres modalités sensorielles (auditives, tactiles...)
- Elle transfère totalement aux saccades expresses
- Elle transfère faiblement aux saccades volontaires alors que l'adaptation des saccades volontaires transfère fortement aux saccades réactives

III. L'adaptation des saccades volontaires

L'adaptation des saccades réactives est étudiée depuis plusieurs années alors que l'étude des propriétés adaptatives des saccades volontaires n'a débuté que récemment. Ceci peut sûrement s'expliquer par le fait que l'existence de mécanismes adaptatifs différents pour les deux catégories de saccade n'était pas forcément attendue. *A contrario*, diverses études ont montré que l'adaptation des saccades volontaires est partiellement différente de celle des saccades réactives. Dans cette partie, nous allons développer les particularités de cette adaptation des saccades volontaires par rapport à l'adaptation des saccades réactives.

A. Adaptation de saccades volontaires et localisation visuelle

Tester la localisation de stimuli flashés en condition de fixation oculaire pourrait permettre de déterminer si l'adaptation des saccades volontaires induit des modifications de

représentations de l'espace visuel perceptif, non impliqué dans les actions. De façon similaire à l'adaptation des saccades réactives, Collins et al. (2007a) n'ont pas montré d'erreurs de localisation suite à une adaptation des saccades volontaires en condition de fixation oculaire. Ces résultats indiquent donc que les représentations de l'espace visuel perceptif ne sont pas modifiées par l'adaptation. Cependant, ils ne permettent pas de conclure que l'adaptation des saccades volontaires, en plus de modifications à un niveau moteur (commun avec les saccades réactives), n'induit pas de modifications de l'espace visuel impliqué dans les réponses motrices.

Zimmermann & Lappe (2009) ont montré que l'adaptation des saccades volontaires, tout comme celle des saccades réactives, induit des erreurs de localisation pour des stimuli présentés avant une saccade et dont la position doit être rapportée après le mouvement saccadique. Ces auteurs mettent toutefois en évidence une différence intéressante dans les erreurs de localisation entre l'adaptation des deux catégories de saccades. Seuls des stimuli flashés sont mal localisés dans le sens de l'adaptation suite à l'adaptation des saccades réactives, alors que des stimuli flashés et des stimuli stationnaires sont perçus déplacés dans le sens de l'adaptation suite à l'adaptation de saccades volontaires. Il est intéressant de noter que les stimuli flashés présentent des similitudes avec les cibles de saccades réactives car ils apparaissent brusquement. Au contraire, les stimuli stationnaires ont des caractéristiques plus proches de cibles de saccades volontaires, car ils sont présentés pendant une durée assez longue (~1 seconde). Ces résultats de localisation trans-saccadique ressemblent étrangement aux données de transfert entre les deux catégories de saccades. Ces données impliquent alors que la perception de stimuli couplée avec une action dépendrait du type de mouvement saccadique (réactif *versus* volontaire) en préparation. Comme l'adaptation des saccades réactives et celle des saccades volontaires reposent sur des substrats neuronaux partiellement différents, ceci peut expliquer pourquoi les stimuli flashés et les stimuli stationnaires ne sont pas localisés de manière identique suite à une saccade volontaire et à une saccade réactive.

B. L'adaptation des saccades volontaires implique des étapes sensorielles

Afin de tester si l'adaptation des saccades volontaires peut impliquer des étapes sensorielles, Cotti et al. (2007) ont évalué les effets de l'adaptation des saccades volontaires sur des mouvements de pointage. Contrairement aux effets de l'adaptation des saccades réactives, les mouvements de pointage réalisés en l'absence de saccades sont modifiés après adaptation des saccades volontaires. Ceci suggère que l'adaptation des saccades volontaires

modifie les représentations internes de la cible visuelle nécessaires à la production de mouvements du membre supérieur et de saccades.

Cette même équipe a testé la possibilité que l'adaptation des saccades volontaires implique un niveau sensoriel en mesurant le transfert d'adaptation des saccades volontaires d'exploration aux anti-saccades (Cotti et al., 2009). Rappelons que la programmation d'une anti-saccade implique l'inversion d'un vecteur sensoriel, dirigé vers la cible, en un vecteur moteur, dirigé dans la direction opposée à cette cible (Figure 26A). Ainsi, tester le transfert de l'adaptation aux anti-saccades permet de localiser fonctionnellement le site d'adaptation par rapport au site d'inversion spatiale des anti-saccades. Les saccades volontaires ont été adaptées uniquement dans une direction, et l'effet de cette adaptation a été testé sur des anti-saccades dans les deux directions. Les deux hypothèses de cette étude étaient les suivantes (Figure 26B). (1) Si l'adaptation des saccades volontaires prend place en amont du processus d'inversion spatiale, seules les anti-saccades déclenchées par le même vecteur sensoriel que la saccade adaptée devraient être modifiées (Figure 26B – Hypothèse 1). (2) Au contraire, si l'adaptation des saccades volontaires est située en aval du processus d'inversion spatiale, alors des modifications de gain seront mises en évidence uniquement pour les anti-saccades présentant le même vecteur moteur que les saccades adaptées (Figure 26B – Hypothèse 2).

Les résultats de cette étude montrent que les anti-saccades présentant le même vecteur sensoriel que la saccade volontaire adaptée ainsi que les anti-saccades ayant le même vecteur moteur sont modifiées. Ceci est alors en accord avec le fait que l'adaptation des saccades volontaires prend place à un niveau moteur, correspondant probablement au site d'adaptation commun avec les saccades réactives, mais également à un niveau sensoriel. Toutefois, Collins, Vergilino-Perez, Delisle, & Doré-Mazars (2008) montrent que l'adaptation de saccades volontaires transfère uniquement aux anti-saccades présentant le même vecteur moteur que les saccades adaptées. Ces résultats sont alors plus en faveur d'une adaptation des saccades volontaires prenant place à un niveau essentiellement moteur. La différence entre ces deux études pourrait provenir du type de saccades volontaires étudié. Cotti et al. (2009) se sont focalisés sur la 4^e saccade d'exploration d'une séquence. Toutes les cibles étaient présentes au début de l'essai et le sujet pouvait effectuer l'exploration à un rythme de son choix. Dans le cas de l'étude de Collins et al. (2008), les saccades volontaires étaient déclenchées grâce à un protocole d'*overlap*, et c'est la disparition de la croix de fixation qui servait de signal de départ pour les sujets. Cette scène visuelle simple ainsi que les courtes latences des saccades (~198 ms) laissent à penser que les saccades induites dans cette étude pourraient être plus proches de saccades réactives que de saccades purement volontaires.

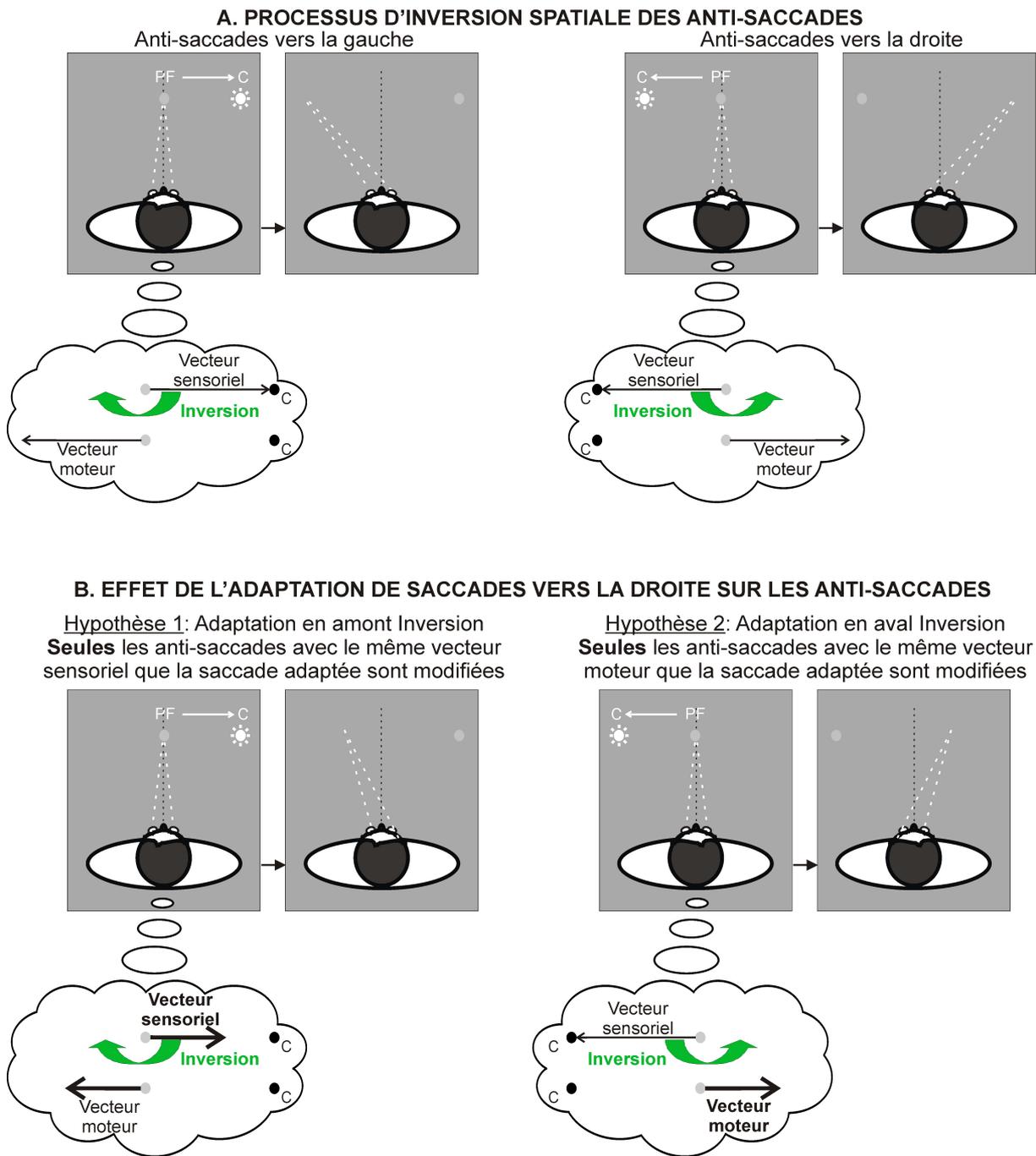


Figure 26 : Processus d'inversion spatiale impliqué dans la production d'anti-saccades (A) et hypothèses sur la localisation fonctionnelle de l'adaptation par rapport au site d'inversion spatiale (B).

En conclusion, les modifications des mouvements de pointage et des anti-saccades possédant le même vecteur sensoriel que la saccade adaptée permettent de conclure que l'adaptation des saccades volontaires implique un niveau sensoriel de la transformation sensori-motrice. L'adaptation des saccades volontaires induit donc des modifications des représentations visuelles lorsque ces représentations sont nécessaires à une action mais pas des modifications de l'espace perceptif (voir partie A. de cette section sur l'adaptation des saccades volontaires). Ces résultats sont en accord avec la théorie sur la dissociation entre la « vision pour la perception » et la « vision pour l'action » (Milner & Goodale, 1995) car la « vision pour la perception » ne serait pas affectée par les processus d'adaptation des saccades volontaires, alors que la « vision pour l'action » le serait.

C. Des différences au sein de la catégorie des saccades volontaires ?

Une multitude de saccades a été classée dans la catégorie des saccades volontaires : les saccades d'exploration, les saccades mémorisées, les anti-saccades... On peut se demander si l'adaptation de toutes ces saccades repose sur des substrats neuronaux communs ou, au contraire, sur des substrats spécifiques de chaque sous-catégorie. Prenons l'exemple des saccades mémorisées. Hopp & Fuchs (2010) montrent que l'adaptation de ces saccades transfère totalement aux saccades produites grâce à un protocole d'*overlap* avec délai. Inversement, l'adaptation des saccades produites grâce à un protocole d'*overlap* ne transfère que partiellement aux saccades mémorisées. Fujita et al. (2002) mettent aussi en évidence l'existence d'un transfert partiel entre saccades volontaires produites grâce à un protocole d'*overlap* avec délai et saccades mémorisées. Deubel (1995b) a également montré que l'adaptation de saccades d'exploration transfère partiellement aux saccades mémorisées. Ces données impliquent donc que l'adaptation des saccades mémorisées nécessite une structure spécifique à leur sous-catégorie. Les études citées précédemment ainsi qu'une autre (Deubel, 1999) ont montré un transfert plus ou moins partiel entre les sous-catégories de saccades volontaires. Ceci implique donc que l'adaptation de saccades volontaires met en jeu des structures spécifiques à chaque sous-catégorie.

Les saccades que nous avons étudiées jusqu'à présent sont des saccades dont la cible est un nouvel objet et que nous appellerons dans la suite de ce paragraphe des saccades entre-objets. Mais, lorsque nous lisons un bon roman ou lorsque nous explorons un paysage digne d'une carte postale, nous produisons fréquemment des saccades au sein d'un même objet (exemple : au sein d'un mot, d'un ballon,...). Cette sous-catégorie de saccades volontaires a

été relativement peu étudiée mais on sait que ces saccades sont codées comme un vecteur moteur dépendant de la taille de l'objet et qu'elles ne visent pas nécessairement une position spécifique au sein de l'objet (Vergilino-Perez & Findlay, 2006). Collins et al. (2007b) ont étudié l'adaptation de la 2^e saccade d'une séquence, lorsque celle-ci est produite entre deux objets (saccade entre-objets) ou au sein d'un même objet. Alors que le paradigme de double-saut de cible induit des modifications significatives de gain pour les saccades entre-objets, aucun changement n'est mis en évidence pour les saccades au sein d'un même objet. De plus, lorsque des saccades entre-objet sont adaptées, cette adaptation ne transfère pas aux saccades au sein d'un même objet. L'absence de transfert d'adaptation des saccades entre-objets aux saccades au sein d'un objet suggère que des mécanismes complètement différents seraient impliqués dans l'adaptation de ces saccades. Récemment, un protocole a permis d'induire l'adaptation de saccades au sein d'un objet en modifiant non pas la position mais la taille de l'objet en cours de saccade (Lavergne, Vergilino-Perez, Collins, & Dore-Mazars, 2010). La mise en place de cette adaptation et sa rétention sont très semblables aux changements induits pour des saccades entre-objets grâce au paradigme de McLaughlin (1967). Ainsi, les changements induits pour les saccades au sein d'un objet sont bien dus à un phénomène de plasticité oculomotrice. Ces deux dernières études confirment l'hypothèse que l'adaptation des saccades volontaires est spécifique de la sous-catégorie de saccades.

D. Ce qu'on ne sait pas encore sur l'adaptation des saccades volontaires

L'adaptation des saccades volontaires présente quelques points communs avec l'adaptation des saccades réactives. En effet, ces deux adaptations ont le même déroulement temporel (Alahyane et al., 2007), elles sont organisées en champ d'adaptation (Collins et al., 2007a; Schnier et al., 2010) et ont le même effet sur le déplacement pré-saccadique de l'attention (Collins & Dore-Mazars, 2006 ; Dore-Mazars & Collins, 2005). Pourtant comme l'étude de l'adaptation des saccades volontaires n'a commencé que récemment, plusieurs de ces caractéristiques restent encore à déterminer. Par exemple, une seule étude a testé les effets de cette adaptation sur les propriétés dynamiques des saccades, et n'a pas révélé de différence avec l'adaptation des saccades réactives (Alahyane et al., 2007). Mais au vu des résultats très controversés sur ce sujet concernant l'adaptation des saccades réactives, il semble indispensable de mener au moins une autre étude pour vérifier cette conclusion. On ne connaît pas non plus les caractéristiques visuelles et temporelles du signal visuel post-saccadique qui

permet d'induire l'adaptation des saccades volontaires. Ce dernier aspect sera abordé dans la partie expérimentale (chapitre I.).

Il serait également intéressant de savoir si l'adaptation des saccades volontaires peut être retenue aussi longtemps que celle des saccades réactives (5 jours) ou si au contraire, comme elles sont plus fréquentes dans notre quotidien, elles vont être désadaptées dans un laps de temps très court. Dans un même ordre d'idée, il serait intéressant de tester si ces mécanismes plastiques reposent également sur des processus lents et rapides. Nous ne savons pas non plus si l'adaptation des saccades volontaires peut dépendre de facteur contextuel, si elle peut transférer aux mouvements de la tête ou si elle va influencer des saccades induites par une autre modalité sensorielle. Comme nous venons de l'aborder dans le paragraphe précédent, l'adaptation des saccades volontaires est spécifique de la sous-catégorie adaptée. Cette spécificité suggère l'existence de substrats neuronaux différents pour ces divers types de saccades qu'il pourrait être intéressant d'étudier.

Enfin, nous ne savons pas si le signal de copie efférente utilisée pour la programmation de séquences de saccades est codé en amont ou en aval du site d'adaptation des saccades volontaires ; cette question sera abordée dans la partie expérimentale (chapitre V.).

L'adaptation des saccades volontaires diffère de celle des saccades réactives car elle prend place à un niveau sensoriel et moteur de la transformation sensori-motrice, alors que l'adaptation des saccades réactives semble n'impliquer qu'une modification motrice.

L'adaptation des saccades volontaires est spécifique de la sous-catégorie adaptée (d'exploration, mémorisées, ...), suggérant l'existence de substrats neuronaux partiellement différents.

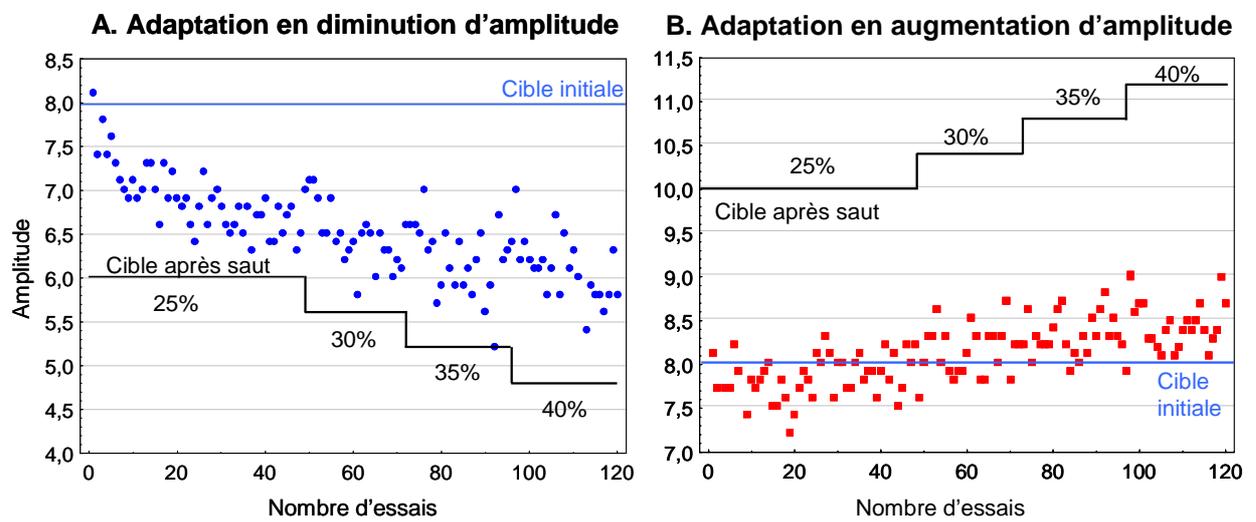


Figure 27 : Différences de vitesse lors de la mise en place de l'adaptation en diminution (A) et en augmentation d'amplitude (B).

Figure obtenue par Panouillères et al, (données non publiées).

IV. L'adaptation en augmentation d'amplitude

A. La mise en place de l'adaptation en augmentation d'amplitude

La différence la plus nette entre l'adaptation saccadique en augmentation et en diminution d'amplitude est une cinétique beaucoup plus lente de l'adaptation en augmentation d'amplitude (Figure 27 – Alahyane & Pelisson, 2004; Deubel et al., 1986; Kojima et al., 2004; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Robinson et al., 2003; Semmlow et al., 1989; Straube & Deubel, 1995; Straube et al., 1997; Zimmermann & Lappe, 2009... Voir comme contre-exemple Albano, 1996). La conséquence logique de cette différence de vitesse est un niveau d'adaptation atteint à la fin du protocole généralement inférieur à celui atteint lors de l'adaptation en diminution d'amplitude avec le même nombre d'essais (Figure 27). Chez le singe, les changements de gain induits en diminution d'amplitude sont mieux retenus après 24h que les changements en augmentation d'amplitude (Noto et al., 1999). Cette information renforce l'idée que ces deux types d'adaptation sont différents. Dans des conditions naturelles, l'imprécision saccadique peut être associée à une faiblesse des muscles extra-oculaires ou à un dysfonctionnement des réseaux neuronaux, lié par exemple au vieillissement. Ces deux types d'atteinte résultent alors en la production de saccades hypométriques et le gain des saccades doit alors être augmenté pour rétablir leur précision. Il semble alors assez paradoxal, vu l'intérêt fonctionnel majeur qu'elle montre, que l'adaptation en augmentation d'amplitude soit plus difficile à induire, moins robuste et moins bien retenue que l'adaptation en diminution d'amplitude. L'explication la plus souvent employée pour expliquer cette lenteur dans la mise en place de l'adaptation en augmentation d'amplitude est que le système saccadique est plus tolérant vis-à-vis de l'hypométrie que de l'hypermétrie. Or en déplaçant la cible pour induire une adaptation en augmentation d'amplitude, on augmente simplement cette hypométrie naturelle. Le système saccadique y étant habitué, il n'y aurait pas forcément d'urgence à la corriger.

Semmlow et al. (1989) ont été les premiers à proposer que l'adaptation en diminution d'amplitude et celle en augmentation impliquent des substrats neuronaux différents. Cette proposition repose sur l'observation de patrons différents de généralisation spatiale de l'adaptation pour les deux types d'adaptation. Cette étude précurseur a ensuite été suivie par de nombreuses autres qui ont apporté de nouveaux arguments en faveur de cette séparation des mécanismes de plasticité en augmentation et en diminution d'amplitude.

B. Quelques spécificités de l'adaptation en augmentation d'amplitude

Dans cette partie, nous allons aborder deux particularités de l'adaptation en augmentation d'amplitude. Celles-ci ne nous permettent pas d'inférer le niveau fonctionnel auquel cette adaptation prend place mais confirment que cette adaptation et l'adaptation en diminution d'amplitude sont des mécanismes différents. Les autres spécificités qui nous donnent des indications fonctionnelles sur le niveau auquel cette plasticité oculomotrice pourrait se mettre en place seront décrites dans la partie C.

Nous avons indiqué précédemment qu'il est possible d'induire simultanément, pour des saccades de même direction et même amplitude, une adaptation en augmentation d'amplitude et en diminution d'amplitude pour deux positions verticales des yeux différentes (Alahyane et al., 2004). Afin de quantifier l'efficacité de cette double adaptation, les auteurs l'ont comparée à deux conditions contrôles où l'adaptation n'est produite qu'en augmentation ou qu'en diminution d'amplitude. Les changements résultant de l'adaptation en diminution d'amplitude sont similaires lorsque cette adaptation est induite seule ou simultanément avec l'adaptation en augmentation d'amplitude. Par contre, les modifications de gain suite à une adaptation en augmentation d'amplitude sont moindres lorsque celle-ci est couplée à une adaptation dans le sens inverse. Ainsi, il existerait un conflit lorsque les deux types d'adaptation sont sollicités en même temps, avec des effets affectant quasi-exclusivement l'adaptation en augmentation. L'existence de ce conflit asymétrique permet de suggérer que l'adaptation en augmentation d'amplitude serait moins spécifique de la position des yeux à laquelle elle se développe que l'adaptation dans le sens inverse. Cet effet différent du facteur contextuel « position des yeux » renforce l'hypothèse que l'adaptation en diminution d'amplitude et l'adaptation en augmentation d'amplitude sont des mécanismes différents.

Une autre particularité de l'adaptation en augmentation d'amplitude a été mise en évidence par Kojima et al. (2004) chez le singe. Ces auteurs ont testé l'effet d'une période dans le noir après une adaptation en augmentation d'amplitude et une désadaptation qui a permis de ramener le gain des saccades à leur niveau de base (gain proche de $\sim 1,0$). Si la période dans le noir est suivie par une nouvelle session d'adaptation en augmentation d'amplitude, alors le gain des saccades en début de cette session est significativement supérieur à 1,0 (Figure 28A). Par contre, si la période dans le noir est suivie par une session sans saut intra-saccadique de cible alors le gain des saccades en début de cette session demeure proche de 1,0 (Figure 28B).

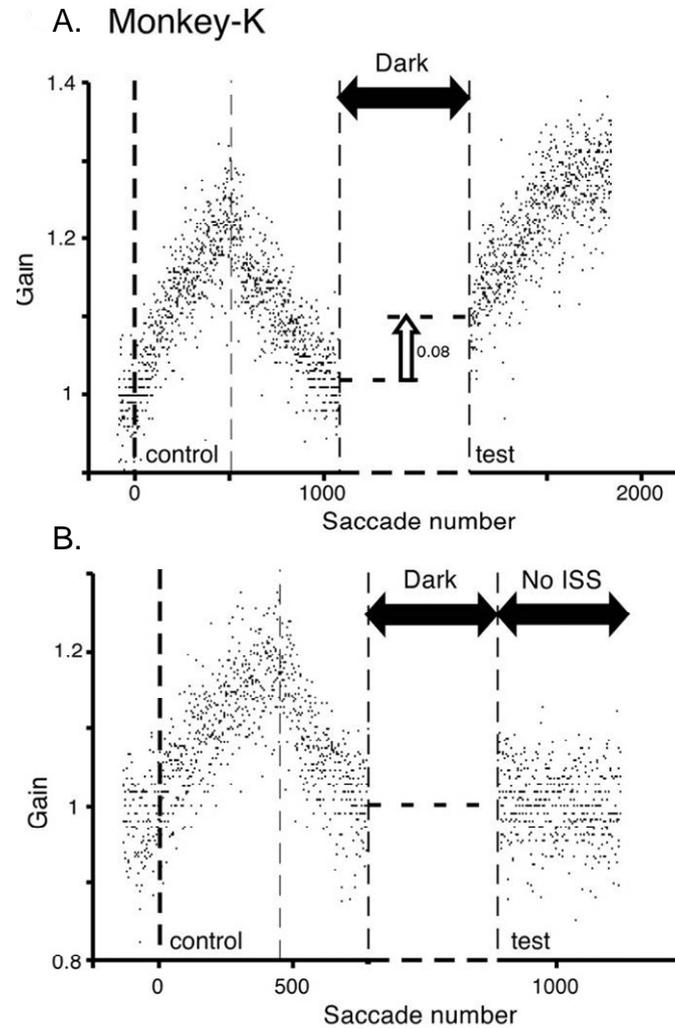


Figure 28 : Effet d'une période dans le noir suite à une adaptation en augmentation d'amplitude, suivie d'une désadaptation.

(A) : Lorsque la période dans le noir est suivie d'une session d'adaptation, le gain des saccades augmente spontanée en début de session. (B) : A l'inverse, si la période dans le noir est suivie d'une session sans saut intra-saccadique de cible, alors le gain des saccades en début de session reste proche du niveau atteint en fin de désadaptation.

Figure extraite de Kojima et al. (2004).

Les auteurs en concluent qu'une période dans le noir après une adaptation en augmentation d'amplitude permettrait de maintenir le système saccadique dans deux états différents. Ainsi, le système saccadique pourra alterner entre un gain de ~ 1 ou un gain supérieur à 1 selon la demande adaptative qui suivra la période dans le noir. Ce double-état du système saccadique n'est pas mis en évidence suite à une adaptation en diminution d'amplitude, indiquant que ceci n'est possible qu'après une adaptation en augmentation d'amplitude.

C. L'adaptation en augmentation d'amplitude : une adaptation sensorielle ?

En 1989, Semmlow et al. ont proposé que l'adaptation en augmentation d'amplitude implique une modification de la représentation de la position finale désirée, alors que l'adaptation en diminution d'amplitude repose plus sur un changement global du gain saccadique. Cette hypothèse avait été émise à la vue des patrons différents de généralisation spatiale pour ces deux adaptations. Des études récentes ont permis de confirmer leur conclusion en montrant que l'adaptation en augmentation d'amplitude implique effectivement une étape sensorielle.

1. Adaptation en augmentation d'amplitude et séquence principale

Straube et Deubel (1995) mettent en avant une diminution du pic de vitesse et une augmentation de durée lors d'une adaptation en augmentation d'amplitude, ceci en comparant des saccades non-adaptées et des saccades adaptées dirigées vers des cibles de même excentricité (12 degrés). Cependant, puisque ces saccades sont d'amplitudes différentes, et donc potentiellement de vitesses différentes, cette approche ne permet pas de déterminer sans ambiguïté si l'adaptation modifie la séquence principale des saccades. A l'opposé de cette étude, Albano & King (1989) ont comparé des saccades adaptées et non-adaptées d'amplitudes similaires et ont montré que la séquence principale n'est pas modifiée suite à l'adaptation. Toutefois l'approche la plus séduisante est celle utilisée par Ethier et al. (2008), qui permet de contrôler en plus pour le facteur fatigue. Dans un premier temps, ils ont adapté des saccades en augmentation d'amplitude et, pour chaque sujet, les points d'arrivée des saccades des 480 essais de la phase d'adaptation étaient enregistrés. Les sujets revenaient ultérieurement pour une session contrôle comprenant également 480 essais au cours desquels les cibles étaient présentées au niveau des points d'arrivées des saccades adaptées et restaient stationnaires au cours des saccades. La présentation de telles cibles devaient alors permettre de produire des saccades contrôles de même amplitude que les saccades adaptées (Figure 29).

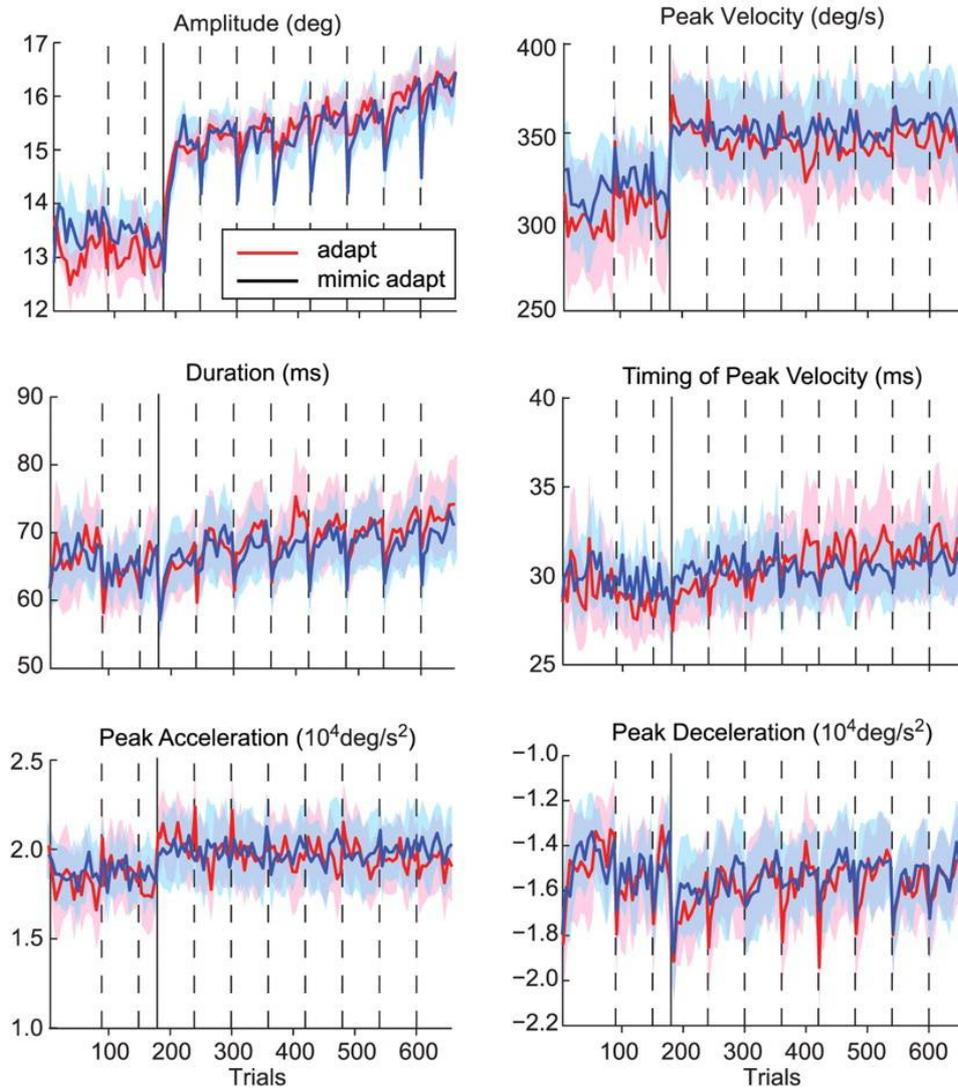


Figure 29 : Paramètres saccadiques lors d'une adaptation en augmentation d'amplitude (rouge - adapt) et lors d'une session contrôle permettant la production de saccades d'amplitudes similaires (bleu – mimic adapt).

Figure extraite d'Ethier et al. (2008a).

Les propriétés dynamiques de ces deux types de saccades peuvent alors être comparées afin de savoir si l'adaptation affecte la séquence principale des saccades. Les résultats de cette comparaison montrent que ces deux types de saccade ont des séquences principales indiscernables (Figure 29), ce qui permet de conclure que l'adaptation en augmentation d'amplitude ne modifie pas les propriétés dynamiques des saccades.

Dans cette étude, les auteurs proposent que l'adaptation saccadique puisse reposer sur deux mécanismes : soit une modification du feedback interne qui devrait résulter en des modifications de la saccade en cours d'exécution (et donc de ses propriétés dynamiques), soit une modification de représentation de la cible, qui ne devrait pas être associée à des changements des propriétés dynamiques des saccades. Une simulation de ces deux hypothèses et une comparaison avec les propriétés dynamiques obtenues dans cette étude suggèrent que l'adaptation en augmentation d'amplitude reposerait sur un processus de modifications de représentation visuelle de la cible saccadique alors que l'adaptation en diminution d'amplitude dépendrait plutôt de modifications du modèle interne.

2. Adaptation en augmentation d'amplitude et localisation visuelle

Nous avons indiqué précédemment que l'adaptation en diminution d'amplitude n'induit pas de décalage des réponses de localisation de cibles flashées, quand cette tâche de localisation se fait pendant une fixation oculaire (voir Figure 22A). Toutefois, lorsque cette même tâche de localisation est effectuée après adaptation en augmentation d'amplitude, les cibles sont perçues comme étant décalées en direction de l'adaptation (Figure 30A – Moidell & Bedell, 1988 ; Schnier et al., 2010 ; Zimmermann & Lappe, 2010). Contrairement à l'adaptation en diminution d'amplitude, l'adaptation en augmentation d'amplitude induit donc des modifications à un niveau sensoriel. De plus, nous avons exposé précédemment que l'adaptation de saccades volontaires implique des étapes sensorielles mais qui affectent uniquement les représentations de l'espace visuel nécessaires à une action. L'adaptation en augmentation d'amplitude serait un cas de figure encore différent car on aurait des modifications des représentations de l'espace visuel perceptif pur, c'est-à-dire de l'espace visuel non nécessaire à une action.

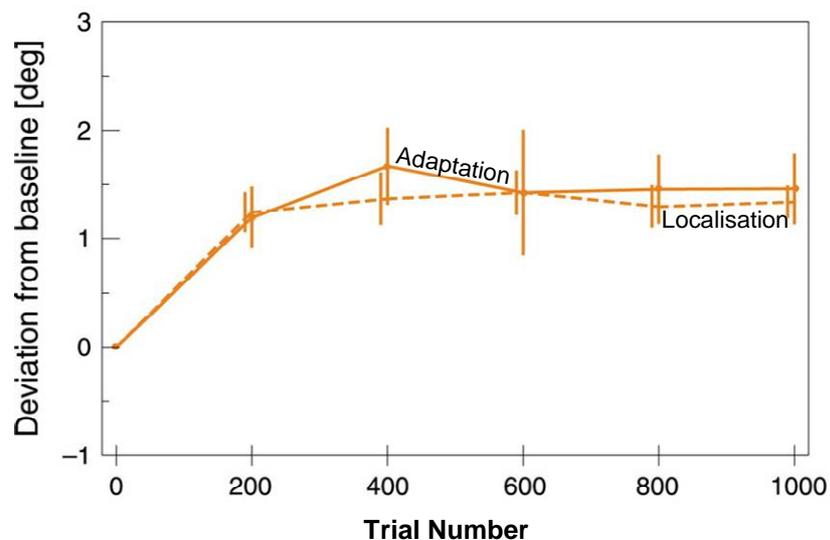


Figure 30 : Adaptation en augmentation d'amplitude et localisation de cibles pendant des essais de fixation.

L'adaptation en augmentation d'amplitude induit des modifications de la perception de l'espace visuelle (tâche de localisation avec les yeux fixes). Les traits en pointillés représentent les modifications adaptatives des saccades alors que les traits pleins matérialisent les réponses à la localisation de cibles flashées.

Figure extraite de Zimmermann & Lappe (2010).

Schnier et al. (2010) montrent l'existence d'erreurs de localisations lorsque cette tâche est couplée à la réalisation d'une saccade. Comme mis en évidence par Collins et al. (2007a) suite à l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades volontaires, cette erreur de localisation est encore plus importante lorsque la cible déplacée reste allumée après la saccade que lorsqu'elle est éteinte au cours de la saccade. Ces données suggèrent qu'en présence d'indice visuel, tel que la cible saccadique déplacée, notre système perceptif pourrait s'appuyer sur cet élément afin de déterminer la position d'une cible à localiser. En absence d'indice visuel, la localisation de cibles flashées pourrait s'aider des informations relatives à la saccade, telle que la copie efférente. Comme pour l'adaptation en diminution d'amplitude, la copie efférente utilisée pour la localisation de cible après adaptation en augmentation d'amplitude ne code pas pour le déplacement réel de la saccade mais pour son déplacement désiré.

3. Transfert d'adaptation en augmentation d'amplitude au pointage

De façon similaire à l'adaptation en diminution d'amplitude, les mouvements de pointage couplés à des saccades sont affectés par l'adaptation en augmentation d'amplitude (Bruno & Morrone, 2007). Les changements de pointage observés dans cette étude pourraient être dus au couplage entre l'œil et la main, plus qu'à un effet de l'adaptation sur des représentations sensorielles communes aux deux effecteurs. Pour dissocier entre ces deux possibilités, une étude a testé le transfert d'adaptation au pointage quand ce dernier est ou non couplé à des mouvements oculaires. Après une adaptation en augmentation d'amplitude, le gain des mouvements du bras non-couplés à des saccades est augmenté significativement par rapport aux performances avant adaptation (Hernandez et al., 2008). Ainsi, ces résultats montrent que l'adaptation en augmentation d'amplitude implique, en plus des modifications de l'espace perceptif pur, des modifications de l'espace visuel nécessaire à la production de saccades et de mouvements du membre supérieur.

Afin de confirmer que l'adaptation en augmentation d'amplitude prend place à un niveau sensoriel, nous avons testé dans la partie expérimentale le transfert d'adaptation de ces saccades aux anti-saccades (chapitre IV.). A titre de comparaison, nous avons également évalué l'effet de l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives sur les anti-saccades.

D. Ce qu'on ne sait pas encore sur l'adaptation en augmentation d'amplitude

Au-delà des multiples différences entre l'adaptation en augmentation d'amplitude et l'adaptation en diminution d'amplitude, ces deux mécanismes possèdent également quelques points communs. Effectivement, ils présentent tous deux des champs d'adaptation, bien que de forme légèrement différente. L'adaptation en augmentation d'amplitude dépend du contexte dans lequel elle se développe et repose également sur un processus lent et un processus rapide (Ethier et al., 2008b). Chez le singe, il a été montré que cette adaptation était compensée lors de la programmation de séquences de saccades (Tanaka, 2003), suggérant que cette adaptation se met en place en amont du site de copie efférente.

Les domaines de l'adaptation en augmentation d'amplitude qui n'ont pas encore été explorés sont nombreux, et comprennent les caractéristiques du signal d'erreur induisant cette adaptation, l'effet de cette adaptation sur le déplacement pré-saccadique de l'attention, l'effet chez l'homme de cette adaptation sur les séquences de saccades, le transfert de cette adaptation aux mouvements de tête et aux saccades produites dans d'autres modalités sensorielles, à d'autres catégories de saccade... Dans la partie expérimentale, nous aborderons certaines de ces inconnues.

Le fait que l'adaptation en augmentation d'amplitude se développe plus lentement et qu'elle soit moins bien retenue que l'adaptation en diminution d'amplitude est la différence qui revient le plus souvent dans la littérature. Cette différence ne serait pas uniquement liée au fait que le système saccadique est plus tolérant vis-à-vis de l'hypométrie mais pourrait également s'expliquer par des mécanismes différents pour ces deux types d'adaptation. En particulier, l'adaptation en augmentation d'amplitude implique des modifications des représentations spatiales nécessaires à la production de mouvements et des représentations spatiales nécessaires à la perception pure (sans action), ce qui n'est pas le cas de l'adaptation en diminution d'amplitude.

L'adaptation saccadique et ses substrats neuronaux

Dans la partie précédente, nous avons décrit de façon la plus détaillée possible les propriétés de différents mécanismes de plasticité oculomotrice permettant de maintenir la précision des saccades. Nous allons désormais nous intéresser aux substrats neuronaux sous-jacents à ces mécanismes de plasticité. Les études concernant les aires cérébrales impliquées dans l'adaptation se sont quasi-exclusivement focalisées sur l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Ainsi, la majorité des données fournies dans cette section concernent les aires du système nerveux central impliquées dans cette adaptation. Lorsqu'il sera question « d'adaptation saccadique » sans plus de précision, cette appellation sous-entendra l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Nous aborderons également les études qui se sont intéressées à l'adaptation en augmentation d'amplitude ou à l'adaptation de saccades volontaires, en indiquant à chaque fois les résultats qui leur sont propres. Nous parlerons aussi de l'unique étude en IRM fonctionnelle qui a tenté de décrire le réseau d'aires corticales et cérébelleuses impliquées dans l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires (Gerardin, Miquée, Urquizar, & Pelisson, en préparation). Mais, avant de rentrer dans le vif du sujet des substrats neuronaux de l'adaptation, voyons à partir de quel âge les mécanismes impliqués dans la plasticité oculomotrice sont fonctionnels.

I. A partir de quel âge les mécanismes d'adaptation sont-ils fonctionnels ?

Des études chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes montrent que les mécanismes d'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives sont fonctionnels dès l'âge de 11 ans (Dore-Mazars, Vergilino-Perez, Lemoine, & Bucci, 2011; van der Geest, Haselen, & Frens, 2006), voire même de 8 ans (Salman et al., 2006a). A ce jour, aucune étude n'a testé des enfants plus jeunes afin de savoir l'âge à partir duquel ces mécanismes se développent.

Une seule étude (Dore-Mazars et al., 2011) a adapté en diminution d'amplitude les saccades réactives d'adolescents (11 à 14 ans) puis a testé la désadaptation de ces mêmes saccades. Cette désadaptation pourrait être assimilée à une adaptation en augmentation d'amplitude, car afin de se désadapter, l'amplitude des saccades réactives doit être progressivement ré-augmentée. Dore-Mazars et al. (2011) montrent que les adolescents (11-

14 ans) se désadaptent moins bien que de jeunes adultes (23-36 ans). Ceci peut provenir du fait que les mécanismes d'adaptation en augmentation d'amplitude de saccades réactives ne sont pas complètement matures chez ces adolescents. Toutefois, d'autres facteurs tels que la fatigue ou la variabilité saccadique de ces enfants peuvent également expliquer cette moins bonne désadaptation. Une étude directe de l'adaptation en augmentation d'amplitude pourrait permettre de conclure entre ces deux propositions.

Au final, on ne connaît que peu de choses sur le développement des mécanismes d'adaptation avec l'âge. Dans le cas de l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives, ces mécanismes sont fonctionnels dès l'âge de 8 ans. Pour les autres types d'adaptation, les études à ce sujet sont quasi-absentes.

Les mécanismes d'adaptation en diminution d'amplitude sont fonctionnels chez des enfants de 8 ans. Ces informations sont manquantes pour l'adaptation en augmentation d'amplitude et pour l'adaptation de saccades volontaires.

II. Le cervelet, structure indispensable à la plasticité oculomotrice

Le cervelet est un candidat idéal pour être le site de la plasticité oculomotrice. En effet, les lobules VI-VII du vermis ainsi que le pôle caudal des noyaux fastigiaux sont impliqués dans le contrôle des saccades pendant leur exécution. Ils pourraient permettre également le maintien de la précision des saccades sur le long terme. De plus, le cervelet est réputé comme étant une structure clé dans l'adaptation motrice de différents systèmes tels que le réflexe vestibulo-oculaire ou l'adaptation prismatique (Lisberger, Miles, & Zee, 1984; Martin, Keating, Goodkin, Bastian, & Thach, 1996). Comme nous le détaillons ci-dessous, le cervelet est également un acteur crucial de l'adaptation saccadique.

A. Conséquences de dysfonctionnements chronique ou temporaire du cervelet

1. Études chez le singe

Optican & Robinson (1980) ont été les premiers à tester chez le singe l'implication du cervelet dans les mécanismes d'adaptation saccadique. Dans un premier temps, ils ont procédé à une ténectomie des muscles extra-oculaires pour un œil et ont étudié l'adaptation

saccadique en plaçant un patch alternativement sur l'œil sain puis sur l'œil atteint. Après avoir mis en évidence l'existence de modifications adaptatives liées à la ténectomie chez deux singes, ces modifications ont été étudiées après que ces singes aient subi une cérébellectomie totale. Suite à l'ablation du cervelet, ces singes produisent des saccades peu précises mais surtout, ils ont perdu la faculté d'adapter l'amplitude de leurs saccades. Ceci est la première évidence que l'adaptation saccadique dépend du cervelet. De plus, ces mêmes auteurs ont montré qu'une perte similaire des capacités d'adaptation peut résulter d'une lésion partielle du cervelet, limitée au vermis, au paravermis et aux noyaux fastigiaux. Ce deuxième résultat a permis de définir un peu plus précisément les structures du cervelet indispensables à l'adaptation. Des études ultérieures ont testé l'effet de lésions ciblant essentiellement le vermis oculomoteur et les noyaux fastigiaux sur l'adaptation saccadique.

Lésions du vermis oculomoteur. Deux études ont testé les effets de lésions du vermis, centrées sur les lobules VI et VII, sur le contrôle et l'adaptation des saccades (Barash et al., 1999; Takagi et al., 1998). Peu de temps après l'opération induisant la lésion, les singes produisent des saccades d'amplitude très variable d'un essai à l'autre et en moyenne très hypométriques. Barash et al. (1999) ont noté une récupération totale de la précision moyenne des saccades dès 3 mois après l'opération, malgré un maintien de la variabilité inter-essai. Concernant l'adaptation, ces deux études ont testé le rôle du vermis oculomoteur dans l'adaptation en diminution (Takagi et al., 1998) et en augmentation (Barash et al., 1999) d'amplitude. L'adaptation en diminution d'amplitude est détériorée pendant le premier mois suivant la lésion, mais une récupération est mise en évidence au cours des deuxième et troisième mois pour 2 singes sur 3 (Takagi et al., 1998). A l'inverse, l'adaptation en augmentation d'amplitude est totalement abolie suite à une lésion vermienne et ce même plus d'un an après l'opération (Barash et al., 1999). Parce que la précision moyenne des saccades est rétablie au bout de quelques semaines après la lésion, Barash et al. (1999) proposent qu'une composante adaptative lente puisse être préservée. Par contre, le vermis oculomoteur serait indispensable dans l'adaptation à court-terme (composante rapide) et plus particulièrement celle en augmentation d'amplitude. Contrairement à l'adaptation en diminution d'amplitude, aucune récupération n'est possible pour l'adaptation en augmentation d'amplitude. Ceci implique donc que les lobules VI et VII du vermis sont plus spécifiques de l'adaptation en augmentation d'amplitude et non indispensables pour l'adaptation en diminution d'amplitude. Toutefois, comme les

deux études présentées ici n'ont pas forcément lésé des territoires identiques, une conclusion aussi catégorique semble à ce stade prématurée (mais voir Golla et al., 2008 pour un résultat chez des patients en accord avec cette proposition).

Lésion des noyaux fastigiaux. Goldberg, Musil, Fitzgibbon, Smith, & Olson (1993) ont montré chez un singe qu'une lésion large et bilatérale des noyaux profonds du cervelet (dont les noyaux fastigiaux) empêche l'adaptation induite à l'aide du paradigme de double saut de cible. Ces données montrent ainsi l'implication de ces noyaux profonds dans l'adaptation saccadique. Une injection de muscimol (agoniste du neurotransmetteur GABA) au niveau de la partie caudale du noyau fastigial permet d'inactiver temporairement cette zone. Après une inactivation bilatérale de la région fastigiale oculomotrice, les saccades bilatérales sont largement hypermétriques. Et suite à une inactivation unilatérale, les saccades ipsiversives sont hypermétriques alors que les saccades contraversives sont hypométriques. Afin de tester si l'amplitude des saccades peut être adaptée et ramenée à un niveau de base en dépit de l'inactivation du noyau fastigial, les singes réalisaient plus de 1000 saccades (Robinson, Fuchs, & Noto, 2002). Pas ou peu de modifications d'amplitude sont mises en évidence pendant ces 1000 saccades. Par contre, après que l'effet de l'injection de muscimol se soit estompé, au bout d'une période de privation visuelle de 8-10 heures, le gain des saccades est diminué pour les deux singes ayant subi une inactivation bilatérale. Ainsi, l'inactivation des noyaux fastigiaux n'empêche pas l'adaptation de se mettre en place car une fois l'effet du muscimol dissipé, le gain des saccades est diminué. Par contre, l'absence de changement d'amplitude pendant la phase où ces noyaux sont inactifs indique que l'adaptation ne peut s'exprimer que grâce à des voies de sorties fonctionnelles du cervelet. Cette étude confirme le rôle clé du cervelet dans la plasticité oculomotrice.

Ces différentes études de lésions chez l'animal nous permettent de proposer que l'adaptation se met en place au niveau du vermis oculomoteur ou en amont et qu'elle s'exprime via des projections des noyaux fastigiaux vers le générateur saccadique.

2. Études chez l'homme

Les patients avec une malformation Chiari de type 2 (difformité congénitale affectant le tronc cérébral et le cervelet – Salman et al., 2006b), ceux avec un syndrome de Williams-Beuren (volume cérébelleux réduit par rapport aux sujets sains – van der Geest et al., 2006) et

ceux avec une neurofibromatose de type 1 (maladie autosomale dominante associée à une atteinte cérébelleuse – Krab et al., 2011) ont une adaptation saccadique comparable à celle de sujets normaux. Ainsi, les structures cérébelleuses atteintes chez ces patients ne jouent pas de rôle dans les mécanismes de plasticité oculomotrice. Par contre, des patients avec une dystonie myoclonique DYT11 présentent une adaptation des saccades réactives en diminution d'amplitude significativement moindre par rapport à des sujets contrôles (Hubsch et al., 2011). La dystonie entraîne un dysfonctionnement des ganglions de la base ainsi que du cervelet (Vidailhet, Grabli, & Roze, 2009). Comme le rôle des ganglions de la base dans l'adaptation saccadique est encore discuté (Abouaf et al., 2011; MacAskill, Anderson, & Jones, 2002), les déficits adaptatifs de ces patients ont été imputés à l'atteinte cérébelleuse.

Plusieurs autres articles ont montré que des lésions, des dégénérescences ou des malformations du cervelet peuvent entraîner des déficits d'adaptation (Alahyane et al., 2008; Choi, Kim, Cho, & Kim, 2008; Golla et al., 2008; Straube, Deubel, Ditterich, & Eggert, 2001; Waespe & Baumgartner, 1992; Waespe & Müller-Meisser, 1996; Xu-Wilson et al., 2009a). Chez l'homme, cette structure joue un rôle clé dans les mécanismes d'adaptation saccadique. Nous allons nous attarder plus particulièrement sur quelques études qui ont permis de préciser le rôle du cervelet. Golla et al. (2008) ont mis en évidence que des patients avec des lésions impliquant le vermis s'adaptaient moins par rapport aux sujets contrôles et par rapport à deux patients avec des atteintes limitées aux hémisphères cérébelleux. A l'inverse Choi et al. (2008) ont montré que des atteintes cérébelleuses pour lesquelles le vermis était épargné pouvaient être associées à une plasticité oculomotrice défailante. Ces résultats en apparence contradictoires pourraient être simplement dus à des différences au niveau des territoires hémisphérique lésés. Ainsi, l'étude de Golla et al. (2008) confirme l'importance du vermis dans l'adaptation saccadique, alors que celle de Choi et al. (2008) indique que les hémisphères cérébelleux peuvent être des acteurs de l'adaptation.

Une lésion ischémique latéro-bulbaire peut être associée à un syndrome de Wallenberg. Ce syndrome est un bon modèle de dysfonctionnement du cervelet médio-postérieur car l'atteinte latéro-bulbaire à proximité du pédoncule cérébelleux inférieur se manifeste fonctionnellement comme une lésion du noyau fastigial (Goffart & Pelisson, 1998; Helmchen, Straube, & Buttner, 1994; Pelisson et al., 2003; Robinson et al., 1993; Straube, Helmchen, Robinson, Fuchs, & Buttner, 1994; Waespe & Baumgartner, 1992; Straube, Scheuerer, Robinson, & Eggert, 2009; Tilikete, Koene, Nighoghossian, Vighetto, & Pelisson, 2006). Comme l'implication des noyaux fastigiaux dans les mécanismes de plasticité oculomotrice a été mise en évidence chez le singe, l'étude de patients avec un syndrome de Wallenberg peut

permettre d'avoir un accès privilégié au rôle de ces noyaux profonds dans l'adaptation saccadique. Malheureusement, les résultats d'adaptation pour ces patients sont plutôt contradictoires (Choi et al., 2008 ; Waespe & Baumgartner, 1992). Alors que l'étude de Waespe & Baumgartner (1992) a montré que les patients avec un syndrome de Wallenberg présentent des déficits d'adaptation, celle de Choi et al. (2008) a montré que des patients avec ce même syndrome ont des capacités adaptatives similaires à celles de sujets contrôles. Des différences au niveau des structures lésées entre ces deux études peuvent être à l'origine ces résultats opposés. Ainsi, selon l'étude de Waespe & Baumgartner (1992), chez l'homme aussi, les noyaux fastigiiaux sont impliqués dans l'adaptation saccadique.

Pour évaluer si le cervelet est impliqué dans les diverses adaptations saccadiques (augmentation *versus* diminution, saccades réactives *versus* volontaires), deux études ont testé ces mécanismes de plasticité chez des patients avec des atteintes cérébelleuses. Golla et al. (2008) ont montré que l'adaptation en diminution d'amplitude était partiellement préservée chez leurs patients, alors que celle en augmentation d'amplitude était totalement abolie. Leurs données montrent alors que les structures cérébelleuses lésées chez ces patients sont impliquées plus spécifiquement dans l'adaptation en augmentation d'amplitude que dans celle en diminution. De plus, comme l'amplitude des saccades de ces patients diminue même en l'absence de saut intra-saccadique de cible, Golla et al. (2008) proposent que l'adaptation en diminution d'amplitude corresponde à une fatigue non-compensée, et non un mécanisme actif. L'étude d'Alahyane et al. (2008) s'est penchée sur l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives et de saccades volontaires. Les deux patients testés dans cette étude ont des lésions focales au niveau de territoires cérébelleux différents. Le patient avec une atteinte du cervelet médian présente des déficits d'adaptation uniquement pour les saccades réactives, alors que le patient avec une lésion plus latérale possède une adaptation limitée uniquement pour les saccades volontaires. Cette étude est la première à montrer l'implication du cervelet dans l'adaptation des saccades volontaires chez l'homme. Elle est également la première à mettre en évidence que des territoires cérébelleux distincts sont impliqués dans les mécanismes de plasticité des saccades réactives et des saccades volontaires.

Dans la partie expérimentale, nous avons évalué le rôle du cervelet médio-postérieur et des hémisphères cérébelleux dans l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives et volontaires grâce à l'étude de différents patients (chapitre II).

La dernière étude qui sera abordée dans cette partie a testé les effets d'atteintes du cervelet sur les processus lents et les processus rapides de l'adaptation saccadique (Xu-Wilson et al.,

2009a). Les patients dans cette étude présentent une maladie neurodégénérative des cellules de Purkinje. Bien que l'adaptation induite soit une adaptation en direction, cette étude mérite d'être mentionnée car elle est la seule à avoir évalué si des atteintes du cervelet peuvent affecter plus particulièrement le processus rapide ou le processus lent de l'adaptation. L'adaptation était induite en faisant sauter la cible au cours de la saccade, orthogonalement par rapport à son premier saut. Ainsi des saccades purement horizontales avant adaptation devaient acquérir au fur et à mesure des essais une composante verticale. Pour mettre en évidence les processus rapides et lents de l'adaptation, les auteurs ont utilisé un protocole avec une longue période d'adaptation suivie par une courte phase de désadaptation et une dernière période avec des essais sans erreurs visuelles. Rappelons que le processus rapide apprend rapidement des erreurs commises mais retient peu les changements, alors que le processus lent apprend lentement mais retient beaucoup. Au cours des phases d'adaptation et de désadaptation, des pauses de 30 secondes étaient prévues tous les 60 essais environ. Le processus rapide devrait produire une perte d'adaptation au cours de ces différentes pauses mais également un apprentissage rapide lors des premières expositions aux erreurs post-saccadiques. Le processus lent devrait résister aux différentes pauses et à la désadaptation et devrait contribuer à maintenir l'état adapté lors des essais suivant la désadaptation. L'adaptation des sujets sains suit exactement ces différentes caractéristiques. L'adaptation saccadique des patients cérébelleux est toujours possible mais est significativement inférieure à celle des sujets témoins (Figure 31A et Figure 31B). Elle se caractérise par une absence de modifications rapides lorsque l'erreur post-saccadique est présente et par une absence des pertes normalement observées lors des pauses entre les blocs d'adaptation (Figure 31C). Ces résultats impliquent que les structures cérébelleuses atteintes joueraient un rôle essentiel dans le processus rapide de l'adaptation, alors que le processus lent serait préservé.

Des lésions cérébelleuses chez l'homme et chez le singe ont montré que le vermis oculomoteur et les noyaux fastigiaux sont des acteurs clés de l'adaptation. De plus :

- les hémisphères cérébelleux chez l'homme seraient également impliqués dans l'adaptation et des territoires cérébelleux séparés participent à l'adaptation de saccades réactives et à l'adaptation de saccades volontaires
- le vermis serait plus spécifique de l'adaptation en augmentation d'amplitude
- le cervelet serait primordial pour les processus rapides de la plasticité oculomotrice

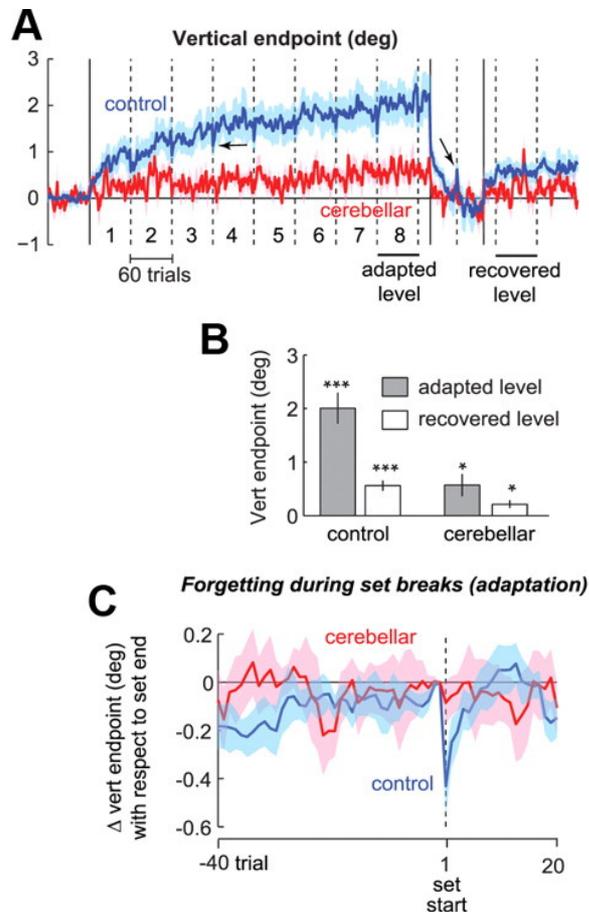


Figure 31 : Les processus lents et rapides de l'adaptation chez des sujets sains et des patients cérébelleux.

(A) : Le graphe montre les positions terminales verticales des saccades primaires. Les patients (rouge) présentent une détérioration de l'adaptation en direction par rapport aux sujets contrôles (bleu) mais celle-ci est toujours possible. Lors de la désadaptation, le gain de tous les sujets retourne au niveau pré-adapté, mais lors des essais suivants, il y a une récupération partielle de l'adaptation. Les lignes pointillées indiquent les pauses de 30 secondes. (B) : Résumé des modifications des positions verticales à la fin de l'adaptation (*adapted level*) et lors des essais après désadaptation (*recovered level*). (C) : Position terminales verticales alignées sur les débuts de blocs d'adaptation. La perte d'adaptation pendant les pauses suivie d'un apprentissage rapide est présente pour les contrôles (bleu) mais absente pour les patients (rouge).

Figure extraite et modifiée de Xu-Wilson et al., (2009a).

B. Étude en stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique qui est utilisée depuis plusieurs années et qui permet de décrire les relations entre structures cérébrales et comportement. Le principe de cette technique est le suivant. Un courant est envoyé à travers une bobine de TMS et va générer un champ magnétique ne durant pas plus d'une milliseconde (voir pour revue : Sandrini, Umiltà, & Rusconi, 2011). Ce champ magnétique peut traverser le scalp et le crâne et induire un champ électrique suffisant pour perturber localement l'activité neuronale au niveau des zones corticales sous-jacentes. Une bobine papillon (aussi appelé bobine en forme de huit) de 70 mm de diamètre peut stimuler une zone d'environ 1-2 cm² et pour des tissus situés jusqu'à 2 voir 3 cm en dessous du scalp. En dépit d'une forte utilisation dans des approches à la fois cliniques et fondamentales (voir pour revues : Pascual-Leone, Walsh, & Rothwell, 2000; Sandrini et al., 2011), peu d'études ont été réalisées sur le mécanisme d'action de la TMS et son effet exact sur les neurones n'est toujours pas clairement établi (Allen, Pasley, Duong, & Freeman, 2007). L'intérêt de cette technique est qu'elle est non-invasive et qu'elle permet ainsi d'étudier chez l'homme la relation causale entre le fonctionnement d'une structure corticale et un processus sensoriel, moteur ou cognitif donné. La stimulation peut être appliquée en choc unique ou en train de chocs, appelé alors TMS répétitive. Lorsqu'elle est appliquée à basse fréquence (<1 Hz), la stimulation répétitive peut permettre d'induire un dysfonctionnement mimant les effets d'une lésion focale et réversible. En testant en cours de stimulation et/ou après la stimulation les performances d'un sujet dans une tâche, il est possible de déterminer l'implication de la structure stimulée dans la tâche effectuée. La stimulation en choc unique qui consiste à stimuler à différents moments de l'exécution d'une tâche permet aussi d'évaluer l'implication d'une structure dans une tâche donnée. Mais à l'inverse de la rTMS, elle permet en plus de déterminer la période pendant laquelle cette structure est impliquée.

Une seule étude a utilisé la TMS chez l'homme pour étudier l'implication du cervelet médio-postérieur dans l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades réactives (Jenkinson & Miall, 2010). La stimulation était répétitive, appliquée à basse fréquence (1 Hz) afin de perturber l'activité du cervelet médio-postérieur. Les sujets recevaient les trains de chocs en même temps que l'adaptation saccadique était induite grâce au paradigme de double-saut de cible. Les résultats montrent que la TMS répétitive au niveau du cervelet médio-postérieur diminue les capacités adaptatives des sujets, suggérant que la stimulation pourrait supprimer le fonctionnement normal du vermis oculomoteur (Figure 32).

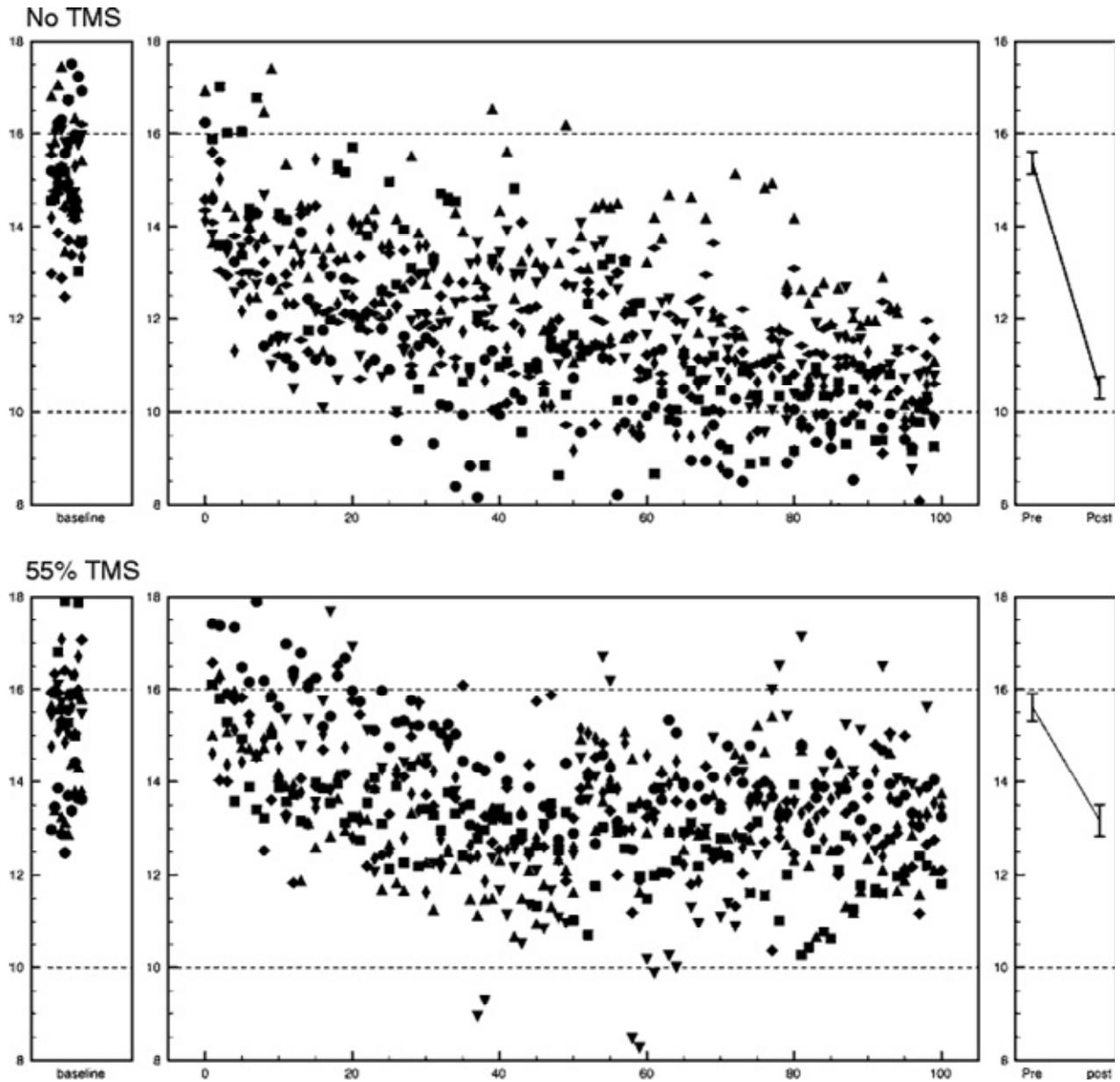


Figure 32 : rTMS sur le cervelet médo-postérieur et son effet sur l'adaptation.

Les changements d'amplitude induits lorsque le cervelet médo-postérieur est stimulé sont largement inférieurs (bas) à ceux mis en place en absence de stimulation (haut). La partie de droite de la figure représente le gain de base des sujets, la partie centrale indique la mise en place de l'adaptation. La partie de gauche montre le gain des saccades en pré-adaptation et en post-adaptation.

Pre : pré-adaptation – Post : post-adaptation.

Figure extraite et modifiée de Jenkinson & Miall (2010).

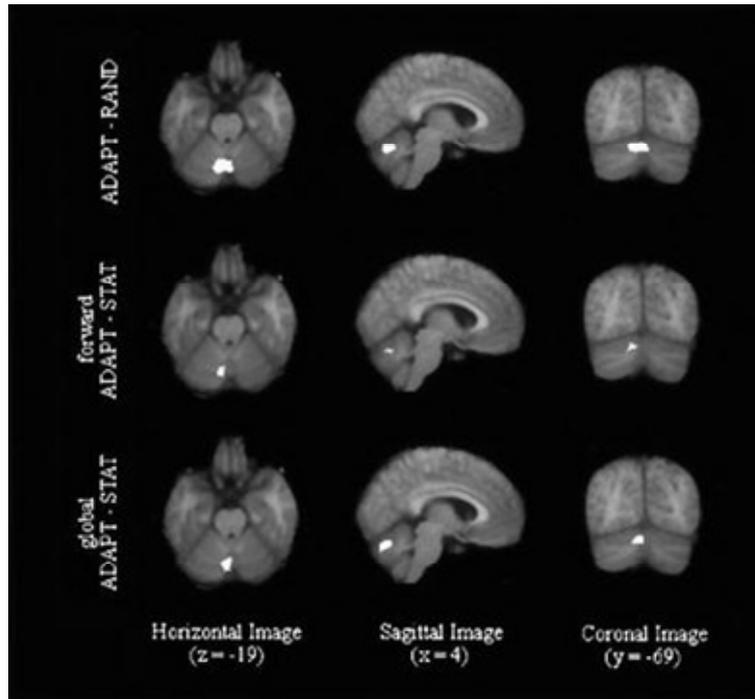
Ces données confirment ainsi l'implication du cervelet médio-postérieur dans les processus de plasticité oculomotrice. Cette étude est la première à avoir montré qu'il est possible d'appliquer la TMS au niveau du cervelet pour interférer avec l'adaptation saccadique. Une étude chez les patients a permis de montrer que l'adaptation des saccades réactives peut impliquer les hémisphères cérébelleux (Choi et al., 2008). **Dans la partie expérimentale, nous avons testé cette hypothèse grâce à la TMS en choc unique appliquée sur les hémisphères cérébelleux pendant l'adaptation de saccades réactives en augmentation et en diminution d'amplitude (chapitre VI).**

C. Études en imagerie

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode qui permet de mesurer l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable dans la circulation sanguine. Cette technique a été utilisée une seule fois pour étudier les structures actives lors de l'adaptation saccadique (Desmurget M. et al., 1998; Desmurget M. et al., 2000). Les sujets sont placés dans l'appareil de TEP pendant qu'ils effectuent des saccades réactives. Dans différentes séries d'essais, des sauts intra-saccadiques de cible peuvent induire une adaptation en diminution d'amplitude ou une adaptation en augmentation d'amplitude, mais ils peuvent également être complètement aléatoires, pour ne pas provoquer de modifications adaptatives (série contrôle). Les changements métaboliques calculés entre les séries d'adaptation et la série contrôle ont mis en évidence une activation intéressant exclusivement le cervelet médio-postérieur (Figure 33A), démontrant clairement que cette structure est active dans l'adaptation des saccades réactives chez l'homme.

Une seule étude récente a utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour décrypter le réseau cérébral et cérébelleux impliqué dans les mécanismes d'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires (Gerardin et al., en préparation). Dans cette étude, l'adaptation de saccades est induite avec des blocs de 12 essais grâce au paradigme de double-saut de cible mais la cible déplacée est présentée 50 ms après la saccade. La condition de contrôle consiste à présenter la cible déplacée 500 ms après la saccade. Dans les deux cas, les sujets perçoivent les sauts de cible mais l'utilisation d'un délai long dans la condition contrôle avait pour objectif de limiter l'adaptation (Bahcall & Kowler, 2000; Fujita et al., 2002).

A. Activation du vermis oculomoteur pendant l'adaptation saccadique



B. Activation des hémisphères cérébelleux lors d'erreurs saccadiques

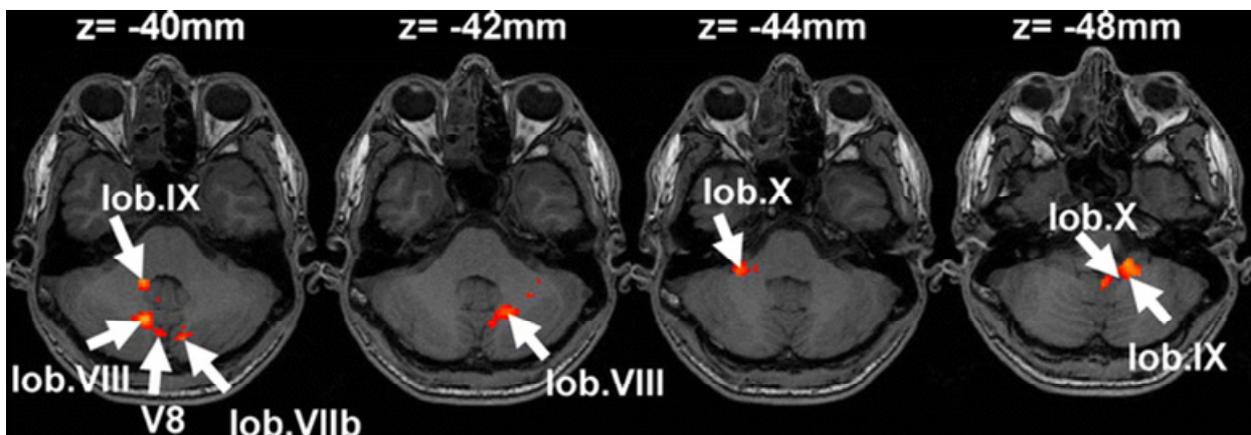


Figure 33 : Cervelet, adaptation et erreurs saccadiques.

(A) : Implication du vermis oculomoteur dans le processus d'adaptation saccadique. Comparaisons entre séries d'adaptation et série contrôle (ADAPT-RAND), entre adaptation en augmentation d'amplitude et condition statique (*forward* ADAPT-STAT), entre adaptation en diminution d'amplitude et condition statiques (*backward* ADAPT-STAT) ont été effectuées. (B) : Activation des hémisphères cérébelleux lors d'erreurs saccadiques (comparaison entre la condition saut de cible aléatoire et la condition sans saut).

Figures extraites de (A) : Desmurget et al. (2000) et (B) : van Broekhoven et al. (2009).

Les analyses utilisées dans cette étude (*Multi-Voxel Pattern Analysis*) n'ont pas permis de tester le rôle du vermis oculomoteur dans les mécanismes de plasticité saccadique mais l'implication d'autres aires cérébelleuses a été évaluée. Gerardin et al. (en préparation) ont trouvé que les lobules ipsilatéraux VIIb-VIIIa des hémisphères cérébelleux sont impliqués dans l'adaptation des deux catégories de saccades. Cette étude est donc la première à clairement démontrer que le cervelet ipsilatéral est impliqué dans l'adaptation saccadique, que ce soit des saccades réactives ou volontaires.

Une dernière étude en IRMf a cherché à déterminer les aires cérébrales et cérébelleuses pouvant être impliquées dans le traitement des erreurs saccadiques (van Broekhoven et al., 2009). Dans ce but, les sujets ont réalisé des saccades vers des cibles flashées dans deux conditions différentes. Dans la condition sans saut, la cible est rallumée après la saccade au niveau de sa position flashée. Dans la condition avec saut, la cible est présentée décalée par rapport à sa position initiale, et la direction du saut varie d'un essai à l'autre pour ne pas induire d'adaptation. Aucune activation n'a été observée au niveau du cortex cérébral en contrastant ces deux conditions. Par contre, van Broekhoven et al. (2009) ont montré en contrastant ces deux conditions une activation au niveau du vermis VIII, une activation bilatérale au niveau des lobules VIII, IX et X ainsi qu'une activation unilatérale du lobule VIIb des hémisphères cérébelleux (Figure 33B). Par conséquent, des aires cérébelleuses situées en dehors du vermis oculomoteur semblent jouer un rôle dans le traitement des erreurs visuelles post-saccadiques. On remarque que les lobules VIIb et VIII ont aussi été mis en évidence par l'étude de Gerardin et al. (en préparation), suggérant que ces lobules pourraient traiter les erreurs visuelles post-saccadiques impliquées dans la mise en place de l'adaptation.

Alors que l'étude en TEP a permis de confirmer l'implication du cervelet médio-postérieur dans les processus d'adaptation saccadique, deux études en IRMf indiquent l'implication des hémisphères cérébelleux dans l'adaptation et/ou le traitement d'erreurs visuelles post-saccadiques.

D. Etudes en électrophysiologie chez le singe

Les différentes approches présentées jusqu'à présent ont permis de mettre en évidence l'importance des lobules VI et VII du vermis et de la région caudale des noyaux fastigiaux dans l'adaptation saccadique mais pas de définir leur rôle précisément. A l'inverse,

l'enregistrement de l'activité neuronale d'une structure du système nerveux central lors de la réalisation d'une tâche peut permettre d'inférer le fonctionnement de cette aire.

1. Adaptation et activité des cellules de Purkinje du vermis oculomoteur

Une théorie influente sur le rôle du cervelet dans l'adaptation motrice a été originellement décrite par David Marr (Albus, 1971; Marr, 1969). Les cellules de Purkinje reçoivent des afférences des fibres moussues et des fibres grimpantes. Celles-ci sont responsables, respectivement, de l'activité *simple-spike* et *complex-spike* au niveau des cellules de Purkinje. Quand une erreur motrice se produit, par exemple un mouvement n'atteint pas l'objet d'intérêt, le modèle propose que les fibres grimpantes transmettent des informations sur l'erreur produite (taille/direction de l'erreur), engendrant une modification de l'activité *complex-spike*. Cette modification de l'activité *complex-spike* entraînerait des changements de la force des synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje, se traduisant par une modification de la décharge *simple-spike*. Cette activité *simple-spike* différente serait transmise au niveau du tronc cérébral où elle produirait une altération appropriée des commandes motrices pour réduire l'erreur motrice. Plusieurs études ont essayé d'évaluer si ce modèle d'apprentissage moteur séduisant s'appliquait au cas de l'adaptation saccadique, en enregistrant l'activité des cellules de Purkinje.

La première question qui se pose est : est-ce que l'activité *complex-spike* sert effectivement à transmettre des informations sur l'erreur produite ? Si c'est le cas, alors on devrait s'attendre à des modifications de cette activité en tout début d'adaptation, c'est-à-dire quand l'erreur est la plus grande. A la fin de l'adaptation, lorsque que l'erreur post-saccadique a été réduite, les modifications de l'activité *complex-spike* devraient s'être estompées. Les deux laboratoires ayant testé cette hypothèse ont abouti à des résultats contradictoires. En effet, Catz, Dicke, & Thier (2005) ont proposé que l'activité *complex-spike* ne code pas le signal d'erreur mais serait impliquée dans la stabilisation du système dans son état adapté. A l'inverse, les résultats de la deuxième équipe (Soetedjo & Fuchs, 2006; Soetedjo, Kojima, & Fuchs, 2008) suggèrent que l'activité *complex-spike* des cellules de Purkinje du vermis oculomoteur indique la direction, mais pas la taille, de l'erreur entre l'œil et la cible. D'autres expériences semblent donc indispensables pour confirmer ou infirmer la théorie de Marr-Albus sur le rôle des *complex-spike* dans l'adaptation. Malgré la contradiction de leurs résultats, ces deux équipes montrent toutefois que l'activité *complex-spike* est modulée lors de l'adaptation et qu'elle peut donc jouer un rôle essentiel dans la plasticité oculomotrice.

Dans un deuxième temps, on peut se demander si l'activité *simple-spike* des cellules de Purkinje est également modifiée lors de l'adaptation. Il a été montré que pour les saccades non-adaptées, la décharge de type *simple-spike* moyennée au niveau d'une population de cellules de Purkinje code pour la durée des saccades (Thier et al., 2000). L'amplitude d'une saccade étant étroitement liée à sa durée (séquence principale), une modulation de cette activité *simple-spike* pourrait résulter en une modification de l'amplitude des saccades. En dépit de différences méthodologiques, deux études montrent que la décharge de type *simple-spike* est modifiée en relation avec l'adaptation (Catz et al., 2008; Kojima, Soetedjo, & Fuchs, 2010a). De plus, Catz et al. (2008) mettent en avant des différences entre l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude. En effet, alors que l'activité *simple-spike* au niveau de la population des cellules de Purkinje demeure synchronisée avec la fin de la saccade après l'adaptation en augmentation d'amplitude, cette synchronisation a disparu après adaptation en diminution d'amplitude. En résumé, ces données mettent en évidence que l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude repose sur des modifications plastiques différentes au niveau du cervelet. Et la modification de l'activité *simple-spike* des cellules de Purkinje du vermis oculomoteur semble appropriée pour induire des modifications motrices de type adaptatives.

2. Modifications de l'activité des neurones fastigiaux en lien avec l'adaptation

Les cellules de Purkinje du vermis oculomoteur convergent vers le pôle caudal du noyau fastigial. Là, elles exercent une forte inhibition sur les neurones de cette zone. Des modifications de la décharge des neurones de la région fastigiale oculomotrice ont été corrélées à des changements de l'amplitude des saccades (Inaba, Iwamoto, & Yoshida, 2003; Scudder, 2002; Scudder & McGee, 2003). En effet, le nombre de potentiels d'action pour les saccades contraversives est corrélé positivement avec la taille des saccades, et ceci grâce à des modifications de la fréquence et de la durée de la décharge. De plus, le moment de survenue de la décharge pour les saccades ipsiversives est également corrélé positivement avec la taille de ces saccades, et ce uniquement pour l'adaptation en diminution d'amplitude. Comment ces modifications des paramètres de décharge des neurones de la région fastigiale oculomotrice peuvent induire une modification de l'amplitude des saccades ? Les neurones fastigiaux ont des connexions excitatrices avec les Excitatory Burst Neuron (EBN) et les Inhibitory Burst Neuron (IBN) du générateur saccadique controlatéral, ainsi qu'avec les neurones omnipauses (OPN – Noda, Sugita, & Ikeda, 1990). Ainsi, une diminution du nombre de potentiels d'action au niveau de la région fastigiale va entraîner une moindre excitation des IBNs et des EBNs

controlatéraux, générant alors des saccades contraversives de plus petite taille (Figure 34). Réciproquement, une augmentation du nombre de potentiels d'action des neurones fastigiaux va résulter en une augmentation de l'amplitude des saccades contraversives. De plus, une décharge plus précoce des neurones de la région fastigiale est mise en évidence lors de la diminution d'amplitude des saccades ipsiversives. Ce changement d'amplitude pourrait résulter de l'action combinée des projections de la région fastigiale sur les OPNs et sur les EBNs et IBNs. En effet la survenue précoce de la décharge des neurones fastigiaux peut réduire la durée de la pause des OPNs, réduisant ainsi la taille des saccades. Et cette décharge précoce peut avancer le début d'excitation des EBNs et IBNs, résultant en une excitation précoce des motoneurones des muscles antagonistes (par les EBNs) et en une inhibition des motoneurones des muscles agonistes (par les IBNs). Une étude a testé si, comme prédit par l'hypothèse proposée ci-dessus, l'activité des IBNs est modifiée pendant l'adaptation en diminution d'amplitude, (Figure 34 – Kojima, Iwamoto, Robinson, Noto, & Yoshida, 2008). Les données de cette étude montrent que lorsque que l'amplitude de saccades contraversives diminue, la moitié des IBNs enregistrés déchargent plus de potentiel d'action ou ont une décharge plus précoce. Cette modification de l'intensité et du timing de l'activité des IBN permettrait d'augmenter l'activité des motoneurones antagonistes et ainsi d'induire des diminutions d'amplitude des saccades.

Les activités *complex-spike* et *simple-spike* des cellules de Purkinje du vermis oculomoteur sont modifiées en lien avec l'adaptation. Au niveau du noyau fastigial, les changements de décharge des neurones conduirait aux modifications d'amplitude des saccades par le biais des projections de ces neurones sur le générateur du tronc cérébral.

Quelques études ont montré des différences au niveau des types de modifications de décharge entre l'adaptation en augmentation d'amplitude et celle en diminution, suggérant des mécanismes neuronaux différents.

Dans cette partie, nous avons mis en évidence que le cervelet est indispensable à l'adaptation saccadique. Cette conclusion n'exclut pas pour autant que d'autres structures du réseau oculomoteur puissent jouer un rôle dans ces mécanismes adaptatifs. Ainsi, dans les deux parties suivantes, nous ferons le tour des études qui ont cherché l'implication de structures extra-cérébelleuses dans cette plasticité oculomotrice.

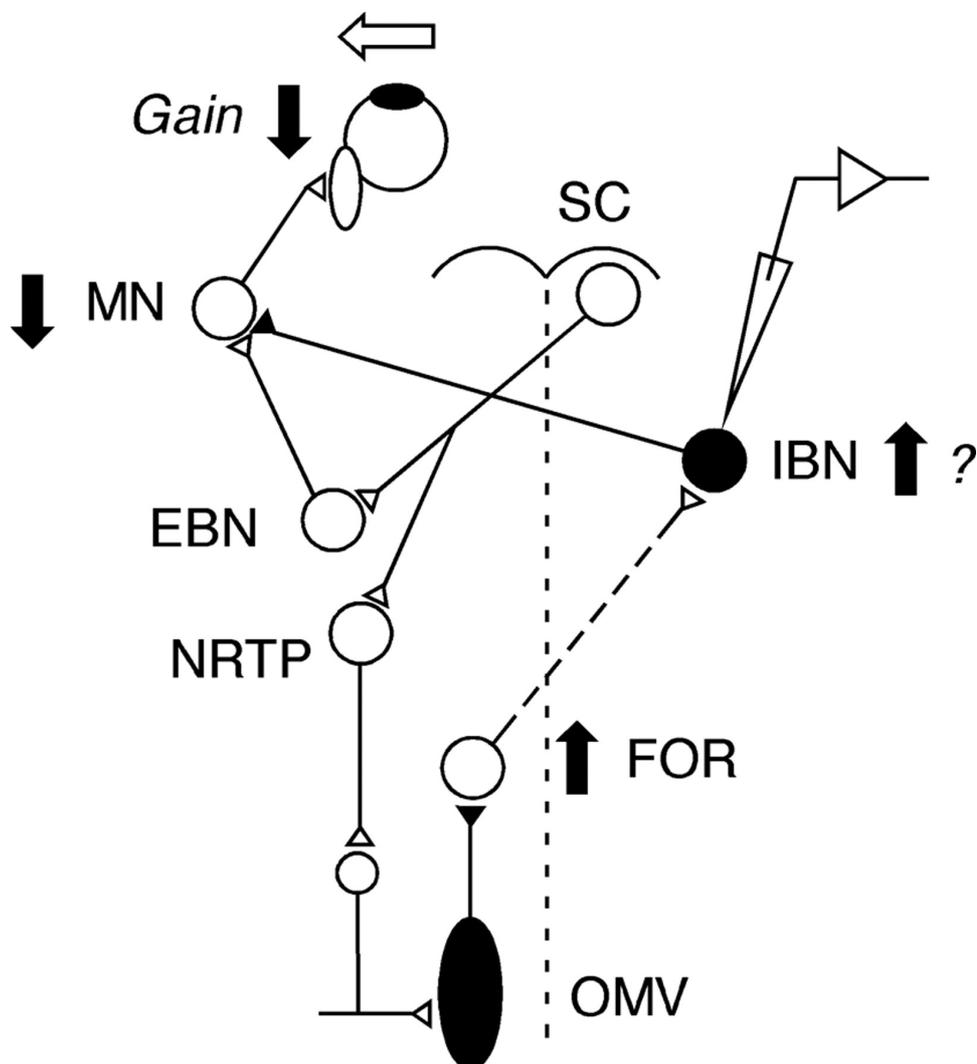


Figure 34 : Schéma du circuit tronc cérébral-cervelet illustrant comment un changement des sorties cérébelleuses pourrait induire une diminution adaptative de l'amplitude des saccades gauches.

EBN : *Excitatory Burst Neuron* – FOR : *Fastigial Oculomotor Region* – IBN : *Inhibitory Burst Neuron* – LLBN : *Long-Lead Burst Neuron* – MN : *Motoneuron* – NRTP : *Nucleus Reticularis Tegmenti Pontis* – OPN : *Omnipause Neuron* – OMV : *Oculomotor Vermis* – SC : *Superior Colliculus*.

Figure extraite de Kojima et al. (2008).

III. Implication de structures du tronc cérébral

A. Le colliculus supérieur

1. Le colliculus : site de l'adaptation ?

Avant de rentrer dans le vif du sujet pour cette partie, il semble indispensable d'indiquer que deux courants de pensée s'affrontent sur le fait que le colliculus puisse être ou non le site où les changements adaptatifs se mettent en place. Un premier courant propose que le colliculus soit le site où se développent les processus plastiques ou la voie finale commune pour des modifications adaptatives se mettant en place en amont de celui-ci. A l'inverse, le second courant suggère que l'adaptation se mettrait en place en aval du colliculus supérieur et que cette aire ne serait donc pas le site de l'adaptation. Deux approches ont été utilisées afin d'étudier le rôle du colliculus supérieur dans l'adaptation saccadique, et des résultats contradictoires ont été obtenus pour chacune d'elles.

La première méthode a consisté à adapter des saccades visuellement guidées en diminution d'amplitude puis à tester si ces modifications transfèrent à des saccades induites par stimulation électrique des couches profondes du colliculus. Fitzgibbon & Goldberg (1986) ainsi que Melis & van Gisbergen (1996) n'ont pas mis en évidence de changement des saccades induites par stimulation. Malgré des résultats similaires, les conclusions de ces études sont opposées. En effet, Fitzgibbon & Goldberg (1986) concluent que l'adaptation se mettrait en place en amont du colliculus. A l'inverse, Melis & Van Gisbergen (1996) ne parviennent pas à expliquer cette absence de transfert. Mais ayant montré un transfert d'adaptation des saccades induites par stimulation (adaptation provoquée par présentation d'une cible visuelle juste après la fin de la saccade, et décalée par rapport à sa position d'arrivée) aux saccades visuellement guidées, ils supposent que l'adaptation se mettrait en place en aval du colliculus. Contrairement à ces deux premières études, Edelman & Goldberg (2002) a montré que l'adaptation de saccades visuellement guidées transfère à des saccades induites par stimulation du colliculus supérieur. Les auteurs indiquent que la différence entre leurs résultats et les précédents s'explique par l'utilisation d'un courant de stimulation plus faible pour provoquer les saccades. Ils proposent que l'adaptation de saccades visuelles prendrait place en aval du colliculus supérieur et que les mécanismes adaptatifs ne seraient pas recrutés dans les situations non physiologiques où les saccades sont évoquées par de fortes stimulations électriques du colliculus supérieur. Cette première approche présente le

défaut que l'évaluation de l'implication du colliculus supérieur dans l'adaptation n'est pas effectuée dans des conditions physiologiques mais grâce à la stimulation électrique.

La deuxième technique employée pour tester le colliculus supérieur comme site potentiel de l'adaptation a consisté à enregistrer les neurones moteurs des couches profondes du colliculus supérieur et à voir si leur activité changeait après adaptation. Les deux hypothèses à propos du rôle du colliculus supérieur dans l'adaptation saccadique permettent de faire des prédictions différentes sur l'activité des neurones colliculaires enregistrés. La première hypothèse (Figure 35A, gauche) indique que la localisation de la population de neurones actifs dans le colliculus supérieur spécifie l'amplitude du mouvement réel. Cette hypothèse implique donc que le site de l'adaptation est situé en amont du colliculus supérieur. Elle permet de prédire que, quand l'amplitude des saccades diminue pendant l'adaptation, le site de l'activité colliculaire va être progressivement décalé vers une région plus rostrale (Figure 35A, droite). Selon cette première hypothèse, l'adaptation n'entraînerait pas de modification des champs de mouvement des neurones colliculaires mais seulement un changement du locus de l'activité colliculaire. L'hypothèse alternative indique que le locus de l'activité colliculaire spécifie l'amplitude et la direction du mouvement désiré vers une cible (Figure 35B). Les changements de l'amplitude des saccades surviennent donc en aval du colliculus supérieur et ainsi, le locus de l'activité colliculaire demeure le même en dépit des modifications d'amplitude des saccades dues à l'adaptation. Selon cette deuxième hypothèse, les champs de mouvement des neurones colliculaires sont modifiés car la même population de neurones décharge avant adaptation pour des saccades par exemple de 25° et après adaptation pour des saccades de 15°. Frens & van Opstal (1997), Goldberg et al. (1993) et tout récemment Quessy et al. (2010) ont montré que les mêmes neurones colliculaires déchargent avant et après adaptation pour des saccades d'amplitude différente. Ces études sont en accord avec la deuxième hypothèse énoncée ci-dessus (Figure 35B) et ont alors proposé que l'adaptation se mette en place en aval du colliculus supérieur. Takeichi, Kaneko, & Fuchs (2007) ont montré que la bouffée de décharge saccadique ainsi que la forme du champ de mouvement de certains neurones des couches profondes du colliculus supérieur sont modifiées après adaptation. Ils en concluent alors que l'adaptation pourrait survenir au niveau du colliculus ou en amont. Toutefois, les modifications des champs de mouvement mises en évidence par ces auteurs semblent plutôt en accord avec la deuxième hypothèse qui prédit que l'adaptation se met en place en aval du colliculus supérieur. Et comme ces auteurs n'ont pas montré un décalage de l'activité colliculaire suite à l'adaptation, leur conclusion sur le fait que l'adaptation se développe en amont du colliculus supérieur paraît un peu prématurée.

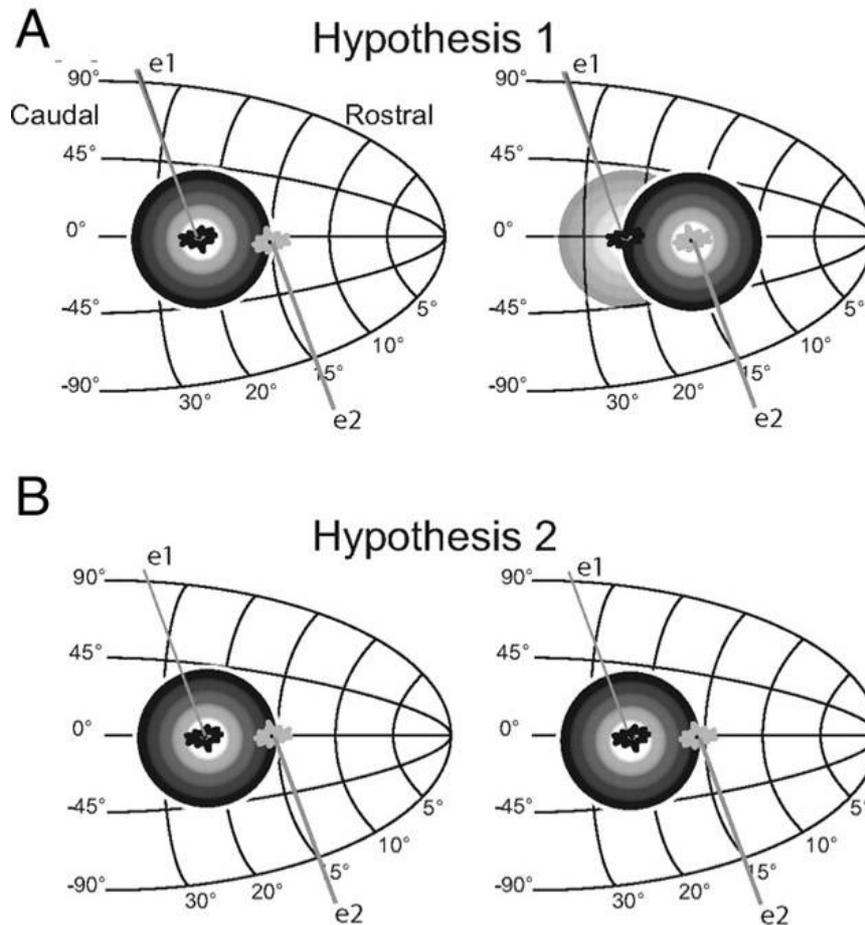


Figure 35 : Prédiction de l'activité neuronale colliculaire selon les deux hypothèses concernant le rôle du colliculus supérieur dans l'adaptation saccadique.

(A) : Hypothèse 1 : l'activité colliculaire code pour le mouvement réel, ce qui implique que l'adaptation prend place en amont du colliculus supérieur. Suite à une adaptation en diminution d'amplitude (droite), une population neuronale différente va décharger pour des saccades de plus petites amplitudes. (B) : Hypothèse 2 : l'activité colliculaire code pour le mouvement désiré, ce qui implique que l'adaptation se met en place en aval du colliculus supérieur. La même population neuronale déchargera avant (gauche) et après (droite) adaptation pour des saccades d'amplitudes différentes.

Figure extraite de Quessy et al. (2010).

En résumé, alors que cinq études affirment que le site de l'adaptation est situé en aval du colliculus supérieur, seules deux études proposent l'inverse, utilisant des arguments moins forts.

2. Le colliculus supérieur et la transmission du signal d'erreur

Deux équipes ont émis l'hypothèse que le signal d'erreur permettant d'induire l'adaptation pourrait être transmis au vermis oculomoteur par le colliculus supérieur. Pour tester cette possibilité, une première étude a stimulé chez le singe la partie médiale du *tegmentum* mésencéphalique (Kojima, Yoshida, & Iwamoto, 2007), zone par laquelle transitent des fibres du colliculus supérieur en direction du cervelet. Comme le signal d'erreur permettant d'induire l'adaptation est traité par notre cerveau après la saccade, les auteurs ont appliqué une stimulation ~200-250 ms après des saccades visuellement guidées, en dessous du seuil permettant la production de saccades. En couplant cette stimulation avec des saccades effectuées dans une seule direction, les auteurs ont mis en évidence une modification progressive d'amplitude de ces saccades. Cette modification apparaît comme étant spécifique du vecteur adapté et ne transfère pas aux saccades orthogonales ou dans la direction opposée. De plus, la stimulation n'induit aucun changement d'amplitude si elle est appliquée ~1000 ms après les saccades. Ces propriétés des changements induits par la stimulation (champs d'adaptation, temps critique de stimulation) sont très similaires à une adaptation induite grâce à un paradigme de double-saut de cible. Ainsi, la stimulation électrique semble induire des modifications saccadiques de type adaptative. En couplant cette stimulation avec des saccades effectuées dans deux directions opposées, les auteurs ont montré que les positions d'arrivée des saccades sont déplacées dans une même direction, qui varie en fonction du site de stimulation. Par contre, ils ont constaté que les saccades de correction qui suivent la stimulation ne sont pas dirigées en relation avec le sens de l'adaptation induite, mais en direction de la cible visuelle. Ces deux dernières constatations ont permis de proposer, respectivement, que la stimulation mime un signal d'erreur visuel permettant d'induire l'adaptation, et que les sites de stimulation sont localisés en aval des sites où un autre signal d'erreur permet la production de saccades de correction. Comme les fibres stimulées peuvent provenir du noyau rouge parvocellulaire ou du colliculus supérieur, cette première étude ne permet pas de conclure quant à l'origine exacte du signal d'erreur.

Deux études plus récentes ont alors stimulé les couches profondes du colliculus après les saccades pour tester si les changements d'amplitude de l'étude précédente peuvent être reproduits (Kaku, Yoshida, & Iwamoto, 2009; Soetedjo, Fuchs, & Kojima, 2009). Lorsque la

stimulation est appliquée ~60-80 ms après la saccade, des modifications progressives et robustes de gain se mettent en place. Ces changements d'amplitude sont retenus même après l'arrêt de la stimulation. Ces études ont aussi permis de montrer que les modifications en augmentation d'amplitude induites par la stimulation se mettent en place plus lentement que celles en diminution d'amplitude. Ces observations confirment que les modifications induites par la stimulation ont les mêmes propriétés que celles induites par le paradigme de double-saut de cible. Comme dans l'étude de Kojima et al. (2007), les effets de la stimulation sont interprétés comme résultant de l'induction d'un signal d'erreur. Enfin, la direction et la taille du signal d'erreur estimé est corrélée avec les champs de mouvement des neurones situés au niveau des sites stimulés.

La conclusion qui se dégage de ces trois études est que le colliculus supérieur joue un rôle clé dans les mécanismes adaptatifs en transmettant au cervelet le signal d'erreur permettant la mise en place des processus plastiques. Ces différentes études ont proposé que le signal d'erreur puisse être transmis au cervelet via l'olive inférieure. Elles suggèrent également que les couches profondes du colliculus supérieur puissent générer le signal d'erreur adaptatif. Toutefois, aucun argument ne va à l'encontre de l'idée que ce signal puisse être élaboré en amont du colliculus. L'implication du colliculus supérieur dans la transmission du signal d'erreur induisant l'adaptation continue de remettre en question le rôle de cette structure comme site adaptatif.

Le colliculus supérieur ne serait pas le site où les modifications plastiques liées à l'adaptation se mettent en place. Par contre, il semble jouer un rôle important dans l'adaptation en transmettant le signal d'erreur au cervelet.

B. Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP)

Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP) reçoit des afférences directes du colliculus supérieur (Scudder, Moschovakis, Karabelas, & Highstein, 1996) et projette à son tour sur le vermis oculomoteur (Thielert & Thier, 1993). Takeichi, Kaneko, & Fuchs (2005) ont enregistré la réponse des neurones du NRTP aux alentours de la production de la saccade lors de l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude de saccades réactives. Cinquante-six pourcents des neurones enregistrés pendant les adaptations en diminution d'amplitude présentent une bouffée de décharge plus longue après adaptation. A l'inverse aucun des 13 neurones enregistrés lors des adaptations en augmentation d'amplitude ne

montre de modification d'activité. Cette différence de résultats entre les deux types d'adaptation peut en partie s'expliquer par un biais d'échantillonnage, empêchant ainsi de rejeter le NRTP comme site potentiel de l'adaptation en augmentation d'amplitude. Au final, ces données suggèrent que les modifications adaptatives en diminution d'amplitude pourraient prendre place au niveau ou en amont du NRTP et ensuite être relayés au vermis oculomoteur. Toutefois des études complémentaires sont indispensables pour vérifier les données de cette première étude et contrôler pour le facteur fatigue.

Une étude unique a montré que l'adaptation en diminution d'amplitude s'accompagne de modifications de la décharge des neurones du NRTP. Ceci semble suggérer que les modifications adaptatives prennent place au niveau ou en amont du NRTP, mais doit être confirmé par des études complémentaires.

IV. Implication de structures cérébrales

Peu d'études se sont attachées à évaluer le rôle de structures corticales dans les mécanismes d'adaptation saccadique. Pourtant les transferts asymétriques entre les différentes catégories de saccade et le fait que l'adaptation soit dépendante du contexte sont des arguments en faveur de la contribution d'aires corticales dans les mécanismes de plasticité oculomotrice. A l'inverse, le rôle du cervelet dans ces processus d'adaptation a été largement démontré. Or, le cervelet possède des connexions vers les aires pariétales et frontales via des projections sur le thalamus ventro-latéral (Leichnetz & Goldberg, 1988; Lynch, Hoover, & Strick, 1994). Afin de tester si cette voie cérébello-thalamo-corticale joue un rôle dans l'adaptation saccadique, Gaymard, Rivaud-Pechoux, Yelnik, Pidoux, & Ploner (2001) ont étudié des patients avec des lésions focales du thalamus. Deux patients étaient atteints d'un syndrome cérébelleux associé à leur lésion, à l'inverse des deux autres patients testés. Les saccades des patients avant adaptation sont similaires à celles des sujets contrôles. Ceci implique que le contrôle immédiat de l'amplitude des saccades ne dépend pas d'une voie cérébello-thalamo-corticale. Par contre, les patients avec une lésion associée à un syndrome cérébelleux, mais pas les deux autres, présentent des déficits d'adaptation pour les saccades réactives dirigées du côté de la lésion. Cette voie cérébello-thalamo-corticale semble alors jouer un rôle dans l'adaptation des saccades réactives. Mais ce rôle serait assez limité puisque

les déficits d'adaptation observés sont partiels. Ainsi, le thalamus pourrait relayer à des structures corticales des informations liées à l'adaptation, en provenance du cervelet.

Les ganglions de la base sont des structures nécessaires dans le contrôle de mouvements volontaires (Hikosaka et al., 2000). Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire entraîne un dysfonctionnement des ganglions de la base. Le défaut saccadique le plus souvent associé à cette pathologie est une hypométrie des saccades volontaires alors que les saccades réactives sont généralement préservées (Blekher et al., 2009; Briand, Strallow, Hening, Poizner, & Sereno, 1999; Gurvich, Georgiou-Karistianis, Fitzgerald, Millist, & White, 2007). De plus, les patients parkinsoniens présentent des déficits très marqués dans des tâches pour lesquelles une inhibition (anti-saccades) ou la mémoire de travail (saccades mémorisées) sont requises. Parce que les ganglions de la base reçoivent de nombreuses afférences de structures corticales telles que le PEF, FEF, DLPFC et qu'ils exercent une inhibition tonique sur le colliculus supérieur, ils pourraient jouer un rôle dans l'adaptation saccadique. MacAskill et al. (2002) ont testé cette hypothèse, à la fois pour les saccades mémorisées et les saccades réactives, sachant que l'adaptation des saccades mémorisées pourrait dépendre d'une structure corticale qui leur est propre (voir Deubel, 1999) et qui est connectée aux ganglions de la base, telle que le DLPFC. Les résultats de cette étude montrent que seule l'adaptation en augmentation d'amplitude des saccades mémorisées est significativement déficitaire chez les patients, ce qui indique une implication spécifique des ganglions de la base dans ce type d'adaptation saccadique. Notons néanmoins que les taux d'adaptation des saccades réactives, aussi bien pour la réduction que pour l'augmentation d'amplitude, sont très faibles bien que non significativement différents du groupe contrôle. De plus, une étude plus récente (Abouaf et al., 2011) a mis en évidence sur un plus petit groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson des déficits pour l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Les différences entre ces deux articles peuvent provenir de variations dans les protocoles utilisés. Malgré leur discordance, ces études concordent sur un point : les ganglions de la base semblent impliqués dans les mécanismes d'adaptation saccadique. Des études complémentaires apparaissent alors indispensables afin de mieux comprendre leur rôle.

L'étude en IRMf par Gerardin et al. (en préparation) a permis de mettre en évidence l'existence de réseaux corticaux partiellement séparés pour l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires. Une structure activée communément pour l'adaptation des deux catégories de saccades est le cortex Pré-Moteur

ventral (PMv). L'aire visuelle V5/MT ainsi que la jonction temporo-pariétale seraient spécifiques de l'adaptation de saccades réactives alors que les aires du sillon intra-pariétal postérieur et médian seraient uniquement impliquées dans l'adaptation de saccades volontaires. Cette dernière découverte semble plutôt surprenante au vu du fait que le cortex pariétal est connu pour être davantage engagé dans le contrôle des saccades réactives. Cette étude démontre pour la première fois que l'adaptation saccadique implique des aires corticales et cérébelleuses différentes selon le type de saccades produites. Maintenant que ce réseau a été identifié, il semble important de définir plus en détail le rôle de ces différents acteurs dans l'adaptation. **Dans la partie expérimentale, nous avons voulu déterminer le rôle du sillon intra-pariétal postérieur dans l'adaptation des saccades volontaires, à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne (chapitre III).**

Alors que des études de patients suggèrent l'implication du thalamus et des ganglions de la base dans l'adaptation saccadique, une étude en IRMf a permis de mettre en évidence l'existence d'un réseau cortical partiellement différent pour l'adaptation de saccades réactives et pour l'adaptation de saccades volontaires.

Les questions abordées expérimentalement dans cette thèse

Le but de notre travail expérimental était d'étudier les mécanismes et les substrats neuronaux permettant de maintenir la précision saccadique chez le sujet humain. Tout au long de cette première partie, nous avons dressé un état des lieux des connaissances acquises jusqu'à ce jour sur l'adaptation saccadique en générale. Nous avons également indiqué certains manques, notamment concernant l'adaptation des saccades volontaires et l'adaptation en augmentation d'amplitude. D'autre part, malgré le fait que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives ait été la plus étudiée, les bases neurophysiologiques de cette plasticité sont encore largement méconnues. Pour essayer de combler ces lacunes, nous avons deux objectifs principaux. Le premier était de **compléter notre connaissance de l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives**, en abordant des points qui n'avaient pas ou peu été traités chez l'homme. Le deuxième était **d'étendre nos connaissances à des mécanismes adaptatifs qui avaient été peu étudiés : l'adaptation de saccades volontaires d'exploration et l'adaptation en augmentation d'amplitude**. La section suivante sur les contributions expérimentales sera alors divisée en deux grandes parties. Dans une première partie, nous présenterons les études qui ont mis en regard l'adaptation des saccades volontaires avec l'adaptation des saccades réactives. Dans une seconde partie, nous nous sommes attachés à comparer l'adaptation en augmentation d'amplitude avec celle en diminution d'amplitude. Chaque partie contient les résultats de trois études expérimentales. Ces études étaient basées sur une approche comportementale chez des sujets sains lorsque nous voulions décrire les propriétés des mécanismes adaptatifs. Dans les études concernant les substrats neuronaux de l'adaptation, nous avons utilisé soit une approche avec des patients présentant des lésions focales, soit une approche utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) chez le sujet sain. Il est important de préciser ici que l'adaptation était systématiquement induite à l'aide du paradigme de double-saut de cible décrit par McLaughlin (1967) pour les saccades réactives, et avec ce même paradigme modifié par Deubel (1995b) et Alahyane et al. (2007) pour les saccades volontaires.

Tous les jours, nous bougeons nos yeux des milliers de fois selon nos envies. Malgré l'importance que les saccades volontaires d'exploration ont dans notre vie, les mécanismes qui permettent de maintenir leur précision n'ont pas reçu beaucoup d'attention. L'objectif de la première partie expérimentale était de confirmer les différences adaptatives entre saccades réactives et volontaires en identifiant des propriétés et des substrats spécifiques à l'adaptation

des deux catégories de saccades. La première question abordée concernait la durée minimale du signal d'erreur permettant d'induire une adaptation optimale chez l'homme. Alors que chez le singe (Shafer et al, 2000), une cible post-saccadique doit être présentée pendant au moins 80 ms pour induire des modifications de saccades réactives, cette question n'a jamais été traitée chez l'homme. Etant données les différences d'adaptation entre ces deux espèces, cette question semble légitime. De plus, ce problème n'avait jamais été soulevé pour les saccades volontaires. Cette question sera abordée dans **le cadre de la première étude de la partie expérimentale (chapitre I.)**. La deuxième question à laquelle nous avons souhaité répondre concernait l'implication du cervelet dans la plasticité oculomotrice des saccades réactives et des saccades volontaires. Ce problème sera traité dans **la deuxième étude** qui a porté sur trois groupes de patients cérébelleux (**chapitre II.**). Le dernier point abordé dans cette première partie expérimentale avait pour objectif de tester le rôle du sillon intra-pariétal postérieur dans l'adaptation des saccades volontaires. En effet, Gerardin et al (en préparation) ont montré que cette zone corticale est active pendant l'adaptation des saccades volontaires, mais le rôle de cette aire demeure inconnu. Dans **la troisième étude**, nous présentons l'étude des effets de la TMS en choc unique sur l'adaptation des saccades volontaires (**chapitre III.**).

Notre système oculomoteur peut souffrir de la fatigue, du vieillissement ainsi que de pathologies neuromusculaires. Toutes ces conditions favorisent l'apparition d'imprécisions saccadiques dans le sens d'une hypométrie, si bien que les mécanismes adaptatifs permettant d'augmenter l'amplitude des saccades sont fonctionnellement plus pertinents que ceux diminuant l'amplitude des saccades. Pourtant, ce sont ces derniers qui ont été jusqu'à présent les plus étudiés. Pour ces raisons, nous avons consacré la seconde partie de ce travail de thèse à ces mécanismes augmentant l'amplitude des saccades. **Dans une quatrième étude**, nous nous sommes demandé si l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude prenait place à un niveau sensoriel ou moteur de la transformation sensori-motrice (**chapitre IV.**). Ensuite, **dans une cinquième étude**, nous avons testé si les sites de l'adaptation étaient situés en amont ou en aval du site où est codée la copie efférente, utilisée pour la programmation de séries de saccades (**chapitre V.**). Dans cette étude, nous nous sommes également demandé si l'adaptation peut transférer à la deuxième saccade d'une séquence, lorsque celle-ci était dans la direction adaptée. Enfin, **dans une sixième étude**, nous avons testé si le cervelet latéral était impliqué et si oui, s'il pouvait jouer un rôle différent dans l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude, en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (**chapitre VI.**).

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

Saccades volontaires contre saccades réactives

Chapitre I. Un signal d'erreur différent pour l'adaptation des deux catégories de saccades

Suite à un mouvement imprécis, deux réponses peuvent être générées par notre cerveau. La première est une correction motrice immédiate qui se caractérise par un nouveau mouvement pour atteindre la cible visée. La deuxième va se mettre en place sur le plus long terme et va consister en une recalibration progressive de la commande motrice, qui va modifier l'amplitude du mouvement afin de réduire au minimum cette imprécision. Dans le cas des mouvements saccadiques, ces deux types de corrections sont : les saccades de corrections et l'adaptation saccadique. Le signal d'erreur mettant en jeu ces corrections est une erreur visuelle post-saccadique. La première question que nous nous sommes posée dans cette étude est : est-ce que ces deux systèmes correctifs (correction motrice et recalibration) utilisent un même signal d'erreur ? Nous nous sommes également demandé si le traitement du signal d'erreur pouvait dépendre du type de mouvement qui vient d'être effectué. Nous savons en effet que l'adaptation des saccades réactives et volontaires repose sur des mécanismes partiellement séparés, nous voulions donc savoir si cette séparation pouvait être aussi précoce que lors des étapes de traitement de l'erreur visuelle post-saccadique.

Pour répondre à ces deux questions, nous avons altéré la précision de saccades réactives et de saccades volontaires en utilisant le paradigme de double-saut de cible. Nous avons ensuite modulé l'erreur post-saccadique de deux manières différentes. Premièrement, la durée de la cible post-saccadique était définie à 15, 50, 100 ou 800 ms dans des sessions différentes. Deuxièmement, dans certaines sessions, la cible post-saccadique était suivie par un masque visuel qui interférait avec le traitement de l'information visuelle.

Les données de cette étude montrent que la production de saccades de correction et l'adaptation saccadique sont toutes les deux affectées par les manipulations de l'erreur visuelle post-saccadique, mais de façon différente. De plus, et de façon assez surprenante, l'adaptation des saccades volontaires nécessite la présentation d'une cible post-saccadique pendant une période plus longue que pour adapter les saccades réactives à un niveau identique. Enfin, la présence du masque interfère avec la production de saccades de correction uniquement lors de l'adaptation de saccades volontaires.

Ainsi, notre cerveau utilise des mécanismes différents pour traiter les signaux d'erreur responsables de corrections motrices immédiates (saccades de correction) et de l'amélioration

progressive de la précision des mouvements à l'aide d'une recalibration des commandes motrices (adaptation). Le traitement de ces signaux d'erreur dépend aussi du mouvement qui vient juste d'être produit. Ceci indique alors que la perception d'une erreur visuelle est étroitement couplée avec l'action motrice qui vient juste d'être effectuée -et spécifiquement avec son type de déclenchement : volontaire *versus* réactif- ce qui implique que les différences entre catégories de saccades que ce soit pour les corrections motrices ou pour l'adaptation prennent place à un niveau précoce du traitement visuel.

Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections: A Study of the Saccadic System

Muriel Panouillères*, Christian Urquizar, Roméo Salemme, Denis Pélisson

INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition) Team and University Lyon 1, Lyon, France

Abstract

When goal-directed movements are inaccurate, two responses are generated by the brain: a fast motor correction toward the target and an adaptive motor recalibration developing progressively across subsequent trials. For the saccadic system, there is a clear dissociation between the fast motor correction (corrective saccade production) and the adaptive motor recalibration (primary saccade modification). Error signals used to trigger corrective saccades and to induce adaptation are based on post-saccadic visual feedback. The goal of this study was to determine if similar or different error signals are involved in saccadic adaptation and in corrective saccade generation. Saccadic accuracy was experimentally altered by systematically displacing the visual target during motor execution. Post-saccadic error signals were studied by manipulating visual information in two ways. First, the duration of the displaced target after primary saccade termination was set at 15, 50, 100 or 800 ms in different adaptation sessions. Second, in some sessions, the displaced target was followed by a visual mask that interfered with visual processing. Because they rely on different mechanisms, the adaptation of reactive saccades and the adaptation of voluntary saccades were both evaluated. We found that saccadic adaptation and corrective saccade production were both affected by the manipulations of post-saccadic visual information, but in different ways. This first finding suggests that different types of error signal processing are involved in the induction of these two motor corrections. Interestingly, voluntary saccades required a longer duration of post-saccadic target presentation to reach the same amount of adaptation as reactive saccades. Finally, the visual mask interfered with the production of corrective saccades only during the voluntary saccades adaptation task. These last observations suggest that post-saccadic perception depends on the previously performed action and that the differences between saccade categories of motor correction and adaptation occur at an early level of visual processing.

Citation: Panouillères M, Urquizar C, Salemme R, Pélisson D (2011) Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections: A Study of the Saccadic System. PLoS ONE 6(2): e17329. doi:10.1371/journal.pone.0017329

Editor: David Burr, Istituto di Neuroscienze, Italy

Received: December 3, 2010; **Accepted:** January 27, 2011; **Published:** February 23, 2011

Copyright: © 2011 Panouillères et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by an Agence Nationale pour la Recherche grant (ANR Adapt-Eye) and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U864. MP was supported by Université Claude Bernard Lyon 1, and DP was supported by Centre National de la Recherche Scientifique. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: muriel.panouilleres@inserm.fr

Introduction

The brain monitors and maintains its performance using error signals. For example, when an individual repeatedly produces inaccurate movements, subsequent movements can be progressively modified so that they land closer to their goal. Such sensorimotor adaptation is elicited when a discrepancy between movement endpoint and target position repeats itself over trials. In principle, signals providing movement error information are provided either by sensory feedback about the trajectory and/or endpoint of the on-going movement (sensory error signal) or by feedforward motor commands of fast corrective responses (motor error signal - see for review [1]). These two possibilities are not mutually exclusive and sensory and motor error signals may simultaneously contribute to the adaptive re-calibration of a given motor response. This is because motor adaptation in general is a complex function comprising both unconscious/implicit and strategic/explicit mechanisms [2]. Saccadic adaptation is a well-established model of implicit motor adaptation which provides

insight into motor plasticity mechanisms independently of strategic responses (see for reviews [3–5]). An additional advantage of the saccadic system over other motor systems is the clear separation between the motor amendments induced by error signals, namely the adaptive motor recalibration and the fast motor correction, which can be respectively addressed by measures of the primary saccade and of corrective saccades. In the classical target double-step protocol used to study saccadic adaptation [6], a saccadic error is artificially generated by systematically displacing the visual target during saccade execution. Beside the adaptive change of primary saccade amplitude which develops when such trials are repeated, this target displacement triggers secondary saccades which correct for the induced error. It has been found that saccadic adaptation can take place even if no such corrective saccades are produced during the adaptation phase [7–9]. This indicates that error signals driving saccadic adaptation are not primarily of motor origin. Thus, although they may not be purely sensory either (see [7]), error signals necessary to induce adaptation strongly depend on post-saccadic visual feedback.

How such post-saccadic visual information contributes to error signals for adaptation is however virtually unknown and will be the main topic of the present paper.

Recent studies in monkeys [10] and in humans [7,11], showed that optimal saccadic adaptation requires that the target displacement eliciting visual error occurs shortly after (within ~100 ms) primary saccade completion. Shafer et al. [10] also studied the relationship between the post-saccadic duration of the displaced target and the amount of adaptation. They found that the visual target must be maintained for at least 80 ms after saccade termination to produce a strong adaptation. To our knowledge, no such study has been conducted in human, although saccadic adaptation differs in several aspects between human and monkey: indeed, it develops faster and is more specific relative to saccade categories in human [11–13] than in monkey [14,15].

Two main categories of saccades can be defined: reactive saccades are externally triggered by the brisk appearance of a new target in the environment, whereas voluntary saccades are internally triggered by the subject and are aimed to explore objects already present in the environment. It is well-known that the production of these two types of saccades involves separate neural substrates [16–21]. In addition, recent evidence in human indicate that different mechanisms are involved in the adaptation of reactive and voluntary saccades [12,22–26] but not in monkey [14]. However, it has never been studied whether adaptation of different categories of saccades results from common or specific visual error signals.

As mentioned above, the systematic target perturbation of the adaptation paradigm triggers corrective saccades, at least during the initial phase of adaptation time-course. However, except for the demonstration that they are not essential for the adaptation of reactive saccades [7–9], corrective saccades have not been investigated so far in adaptation studies. Thus, whether the control of corrective saccades relies on the same error processing mechanisms as primary saccades adaptation is unknown.

The objective of the present study was to test in human subjects, both for reactive and voluntary saccades, the characteristics of error signals leading to saccadic adaptation and to the generation of secondary corrective saccades. To this aim, the double-step target paradigm [6] was slightly modified to induce an adaptive gain decrease of both saccade categories [12]. In this paradigm, the subject makes a saccade toward a visual target and, when the primary saccade is detected, the target is displaced toward the initial position of the eyes. Repeating this intra-saccadic target step over about 100 successive trials leads to a progressive decrease of saccade gain. This gain change results from implicit adaptive processes because subjects are usually unaware of the intra-saccadic target displacement (saccadic suppression phenomenon) and because the saccade gain change persists after completion of the double-step exposure phase. In the present study, the processing of error signals was experimentally altered by manipulating the post-saccadic visual feedback in two ways. First, the post-saccadic duration of the displaced visual target was varied in different adaptation sessions. Second, in some adaptation sessions, the displaced target was followed by a visual mask that interfered with visual target processing. We predicted that these manipulations of post-saccadic visual feedback 1) would affect adaptation and corrective saccades, similarly in the reactive and in the voluntary saccade adaptation tasks but possibly, 2) would interfere differently with adaptation mechanisms and with corrective saccades production.

Results

Reactive and voluntary saccades were adapted in separate sessions and each session was divided in three phases: pre-

adaptation, adaptation and post-adaptation. We will first report on the characteristics of primary saccades during the pre-adaptation phase. In this phase (composed of 1 block of 24 saccades), the target was replaced at saccade onset by a mask or a blank screen, in the mask and no-mask condition, respectively. The effects of saccade categories and of visual masking will be determined.

Primary saccades in pre-adaptation phase: effects of saccade type and of visual masking

The latency of saccades in pre-adaptation was submitted to a two-way ANOVA testing the “visual masking” (mask vs no-mask) and “saccade type” (reactive vs voluntary) factors. No effect of the “visual masking” factor was found whereas the effect of “saccade type” factor was strongly significant ($F[1,116] = 86.7$; $p < 0.001$). As expected, the latencies of reactive saccades were significantly shorter than the latencies of voluntary saccades (199.7 ± 3.7 ms and 416.3 ± 21.2 ms, respectively; post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.001$). Saccades gain was identical for the two types of saccades and did not depend on the presence of the visual mask (mean value: 0.90 ± 0.01 ; $F[1,116] < 0.0004$, $p > 0.29$). In contrast, for saccadic duration, the “saccade type” factor and the interaction between “visual masking” and “saccade type” factors were significant ($F[1,116] = 5.39$; $p < 0.05$ and $F[1,116] = 8.8$, $p < 0.001$; Table 1). This was due to a significantly longer duration of voluntary saccades in the mask condition compared to all other combinations of saccade type and condition (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.01$). Finally, for saccadic peak velocity, we found a significant interaction of the “visual masking” and “saccade type” factors ($F[1,116] = 5.5$, $p < 0.05$). This effect was related to reactive saccades in the mask condition being significantly faster than in all other combinations (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.05$), but not faster than voluntary saccades in the no-mask condition.

In summary, the latency of voluntary saccades was longer than that of reactive saccades, as previously reported (see e.g. [12]). Whereas saccadic gain did not differ between saccade types and between conditions (mask vs no-mask), the visual mask appears to moderately increase the duration of voluntary saccades and the peak velocity of reactive saccades.

The pre-adaptation phase was immediately followed by the adaptation and the post-adaptation phases. The adaptation phase was composed of 2 blocks of trials with an intra-saccadic target step representing 25% of initial target eccentricity and of 2 blocks with a 40% target step (see Figures 1A and 1B for the adaptation protocol of reactive and of voluntary saccades, respectively). Error signals were tested by setting the post-saccadic duration of stepped target (hereafter called “target duration”) at 15, 50, 100 and

Table 1. Baseline of saccade duration and peak velocity (pre-adaptation phase).

		Mask	No-mask
Duration (ms)	Reactive	36.5 ± 0.7	37.9 ± 1.2
	Voluntary	41.5 ± 0.9 **	37.3 ± 0.9
Velocity (°/sec)	Reactive	305.9 ± 5.8 *	280.6 ± 7.9
	Voluntary	287.4 ± 7.6	298.5 ± 7.0

Values are mean ± SEM. Mean duration and peak velocity were calculated for all subjects of the mask and no-mask condition (with the saccade directions pooled together). For these two parameters, a significant interaction of “visual masking” and “saccade type” factors was detected (see text). The values in bold font with an asterisk (*) are statistically different from those in regular font (post-hoc Fisher’s LSD test, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).
doi:10.1371/journal.pone.0017329.t001

800 ms in separate sessions and, in some sessions, by replacing the stepped target by a visual mask. The time-course of the adaptation and the occurrence of corrective saccade during the adaptation phase were assessed for the different target durations and visual masking conditions. The post-adaptation phase was identical to the pre-adaptation phase (no intra-saccadic target step), allowing us to determine the after-effect of the adaptation as the gain change in post-adaptation relative to pre-adaptation.

Primary saccades in adaptation and post-adaptation phases: effects of saccade type, of target post-saccadic duration and of visual masking

One of the goals of this study was to interfere with error signals processing by varying the post-saccadic duration of jumped target and by using a visual mask; and to test the effect of these interferences on the adaptation of reactive and voluntary saccades. To quantify adaptation for each target duration and each masking condition (mask vs no-mask), the gain change relative to pre-adaptation was averaged across the 5 subjects for each block of trials of the adaptation and post-adaptation phases.

Mask condition. The time-courses of the gain changes are presented for reactive and voluntary saccades in Figures 2A and 2B, respectively. The saccadic adaptation is shown superimposed for the different target durations. The depicted increase of gain changes across successive blocks of trials revealed a progressive decrease of gain during the adaptation phase. For reactive saccade adaptation, the gain changes seemed to be lower for the shortest target duration than for other target durations, but only in the last adaptation block and in the post-adaptation block. Conversely, the adaptation of voluntary saccades is strongly impaired for the two shortest target durations (15 and 50 ms), throughout all the adaptation phase and the post-adaptation block. Thus, the adaptation seems to depend on the target duration, but also on the category of saccades. To quantify this, the mean gain changes were submitted to a three-way ANOVA testing the “block” (pre,

...post), “saccade type” (reactive vs voluntary), and “target duration” factors (15 ms vs 50 ms vs 100 ms vs 800 ms). Significant effects of all three factors were found ($F[5,432] = 63.8$, $p < 0.001$; $F[1,432] = 24.1$, $p < 0.001$ and $F[3,432] = 28$, $p < 0.001$ respectively). A strong interaction between the “target duration” and the “saccade type” factors was also found ($F[3,432] = 10.2$, $p < 0.001$), and the interaction between “target duration” and “block” factors just reached significance ($F[15,432] = 1.7$, $p = 0.05$). The effect of the “block” factor resulted from a progressive decrease of saccade gain in the adaptation and post-adaptation blocks for all target durations and for the two types of saccades (Figures 2A and 2B). The other results of the ANOVA indicated that these adaptive gain changes depended both on saccade type and on target duration. For the shortest durations of target (15 and 50 ms), the gain of reactive saccades showed a larger decrease than the gain of voluntary saccades for the last two blocks of adaptation (c40 and d40) and the post-adaptation block (“after-effect”) (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.05$). In contrast, no significant difference between the gain changes of reactive and voluntary saccades was highlighted for the long target durations (100 ms and 800 ms). For reactive saccades, the gain changes differed between the longest (800 ms) and the shortest (15 ms) target durations only for the last block of adaptation and the post-adaptation block (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.05$). Contrary to this, for voluntary saccades, gain changes differed between the two shortest durations (15 ms and 50 ms) and the two longest durations (100 ms and 800 ms) of jumped target for all adaptation blocks but a25 and for the post-adaptation block (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.01$ and $p < 0.001$).

To summarize, for reactive saccades, the target duration of 15 ms led to a smaller adaptation, than the target duration of 50 ms and the latter led to optimal adaptation (i.e. adaptation did not improve with further increases of target duration). In comparison, for voluntary saccades, the smallest target duration

Protocol of voluntary and reactive saccade adaptation -mask condition

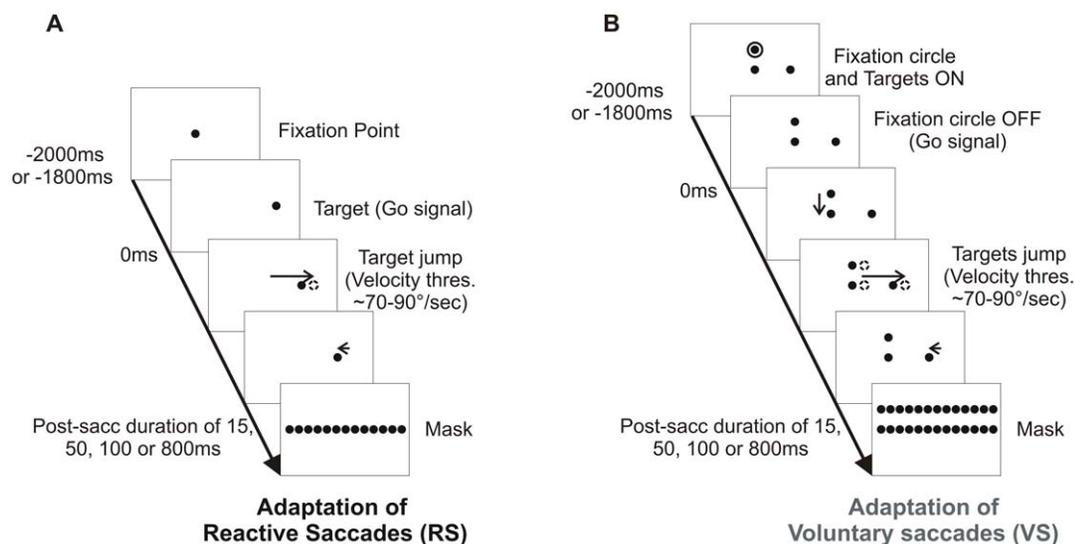


Figure 1. Protocol of reactive and voluntary saccade adaptation in the mask condition (only rightward trials represented). Vertical and long horizontal arrows indicate primary saccades and short horizontal arrows indicate corrective saccades. When a horizontal primary saccade is detected (threshold of 70–90°/sec) the target or the display jumped, respectively in the reactive and voluntary saccade adaptation. Fifteen, 50, 100 or 800 ms after saccade offset, the visual display is replaced by a mask in the mask condition. In the no-mask condition, 15 or 50 ms after saccade termination, a blank screen replaced the visual display. doi:10.1371/journal.pone.0017329.g001

Time-course of adaptation

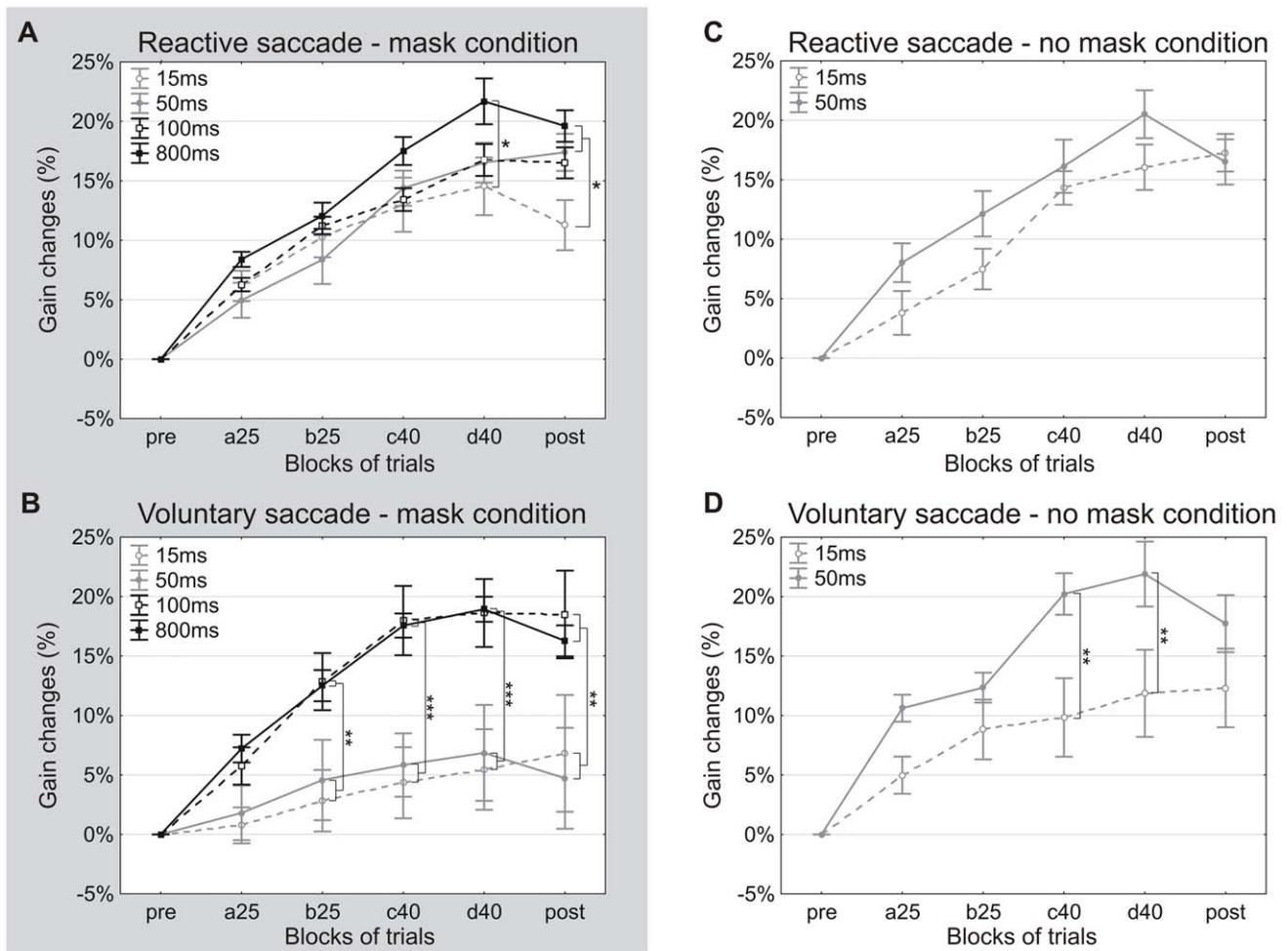


Figure 2. Time-course of the adaptation of reactive and voluntary saccades. Mean gain change is represented as a function of the blocks of trials and superimposed for the different post-saccadic durations of jumped target in the mask condition (grey background – A, B) and no-mask condition (white background – C, D), for reactive (A, C) and voluntary (B, D) saccades adaptation. Mean gain change was calculated across the 5 subjects of each experimental session. Gray lines indicate the gain changes for the shortest target durations (dashed lines: 15 ms – solid lines: 50 ms) and black lines indicate the gain changes for the longest target durations (dashed lines: 100 ms – solid lines: 800 ms). The blocks of trials are: pre-adaptation (pre), adaptation blocks with an intra-saccadic step of 25% of initial target eccentricity (a25, b25) or of 40% (c40, d40) and post-adaptation (post). Error bars are SEMs. Significant differences of gain changes between the target durations are indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$).

doi:10.1371/journal.pone.0017329.g002

that produced a normal adaptation was 100 ms. In view of these results, we asked if this difference between reactive and voluntary saccades depended entirely on the presence of the visual mask. To answer this question, adaptation of reactive and voluntary saccades was further tested in a no-mask condition, for the two target durations (15 and 50 ms) where the largest difference of adaptation was found between the two saccade types.

No-mask condition. The time-courses of the mean gain changes are presented in Figure 2C (reactive saccades) and Figure 2D (voluntary saccades). Data for target durations of 15 ms and 50 ms are shown superimposed. In the no-mask condition, the gain of reactive saccades similarly decreased for both target durations. In contrast for voluntary saccades, stronger gain changes are induced with a target duration of 50 ms than of 15 ms. A four-way ANOVA with the “block”, “saccade type”, “target duration” (15 ms vs 50 ms) and “visual masking” (mask vs no-mask) factors disclosed a significant effect of all 4 factors on

gain changes ($F[1,420] > 14.5$, $p < 0.001$). Significant interactions between “saccade type” and “visual masking” factors and between “target duration” and “visual masking” factors were also found (respectively, $F[1,420] = 5.6$, $p < 0.05$ and $F[1,420] = 20.8$, $p < 0.001$). As previously noted, the effect of the “block” factor originates from the progressive reduction of gain relative to pre-adaptation in all adaptation and post-adaptation blocks. The other results of the ANOVA indicate a strong dependency of adaptation on saccade type, target duration and visual masking. For reactive saccades, gain changes observed for both target durations (15 and 50 ms) were quite similar between the mask and the no-mask conditions. However, with the 15 ms target duration, the gain change in post-adaptation relative to pre-adaptation (“after-effect”) tended to be smaller in the mask ($11.3 \pm 1.6\%$) than in the no-mask condition ($17.3 \pm 1.0\%$ - post-hoc Fisher’s LSD test, $p = 0.06$). For voluntary saccades, the adaptation after-effect differed significantly between the two conditions for the 15 ms

target duration (post-hoc Fisher's LSD test, $p < 0.05$). Moreover, when the target remained visible for 50 ms, gain changes for all adaptation and post-adaptation blocks were much larger in the no-mask condition than in the mask condition (post-hoc Fisher's LSD test, $p < 0.05$). For this target duration, adaptation after-effect was only of $4.8 \pm 4.2\%$ in the mask condition, whereas it reached $17.7 \pm 2.4\%$ in the no-mask condition. Thus, in the no-mask condition, it appears that a strong adaptation of reactive saccades is reached when the jumped target remains visible for only 15 ms after primary saccade, whereas a strong adaptation of voluntary saccades requires a target duration of 50 ms.

Figure 3 is a summary of the adaptation after-effects obtained for the two saccade types, the two masking conditions and the different target durations. As previously mentioned, optimal saccadic adaptation in the mask condition is achieved with a target duration of 50 ms for reactive saccades and of 100 ms for voluntary saccades. In the no-mask condition, the corresponding minimal values necessary for optimal adaptation are 15 ms and 50 ms. To sum up, the temporal integration of post-saccadic visual information for eliciting saccadic adaptation depends both on the type of saccades and on the presence of a visual mask.

Secondary saccades in adaptation phase: effects of saccades type, of target post-saccadic duration and of visual masking

Secondary saccades are defined as the first saccade following each primary horizontal saccade. Figure 4 represents latency distributions of secondary saccades generated during the adaptation phase of reactive saccades. Overall, fewer secondary saccades were produced in the no-mask condition than in the mask condition (also true for voluntary saccades, data not shown). Moreover, when the target duration increased, the latencies of secondary saccades tended to be smaller. This is best shown in the mask condition where a wider range of target durations was tested, but this effect can also be noted in the no-mask condition. These latency differences are associated with differences in the shape of the distribution. Whereas for the 800 ms target duration, the

distribution has the classical uni-modal and asymmetrical shape skewed toward long latencies, for all other tested durations a bi-modal distribution emerges as a consequence of missing responses within a restricted time window (corresponding to one or two bins of 25 ms). This "dip" in the latency distribution started around 100 ms after disappearance of the jumped target in the mask condition and around 125–135 ms in the no-mask condition. Note also that in general, few secondary saccades occurred with latencies shorter than 100 ms.

We will now focus on the production of secondary saccades directed to the jumped target (corrective saccades) as an oculomotor measure of the visual processing of the stepped target. In Figure 5A, the amplitude of secondary saccades is plotted as a function of the distance from primary saccade end-point to jumped target, with data of reactive and voluntary saccades adaptation sessions shown superimposed (15 ms - mask condition). To avoid anticipatory responses not elicited by the stepped target, only secondary saccades with a latency comprised between 100 ms and 500 ms were plotted. In this plot, corrective saccades are located in quadrants I and III, corresponding to secondary saccades with positive (negative) amplitude when the jumped target was located in the right (left) visual field. Note in Figure 5A, that more corrective saccades were produced during the adaptation of reactive saccades than of voluntary ones. Figure 5B presents the mean values across 5 subjects of the rate of occurrence of such corrective saccades relative to the total number of secondary saccades. In the mask condition, a two-way ANOVA established an effect of the "saccade type" and "target duration" factors on the amount of corrective saccades (respectively, $F[1,32] = 8.66$, $p < 0.01$ and $F[3,32] = 3.06$, $p < 0.05$). The "saccade type" effect corresponded to a higher rate of occurrence of corrective saccades during the adaptation of reactive saccades than of voluntary saccades, for the 15, 50 and 100 ms jumped target durations (only significant for the 50 ms duration; post-hoc Fisher's LSD test, $p < 0.05$). The "target duration" effect resulted from a general increase of the rate of occurrence of corrective saccades with the target duration. For voluntary saccades, this

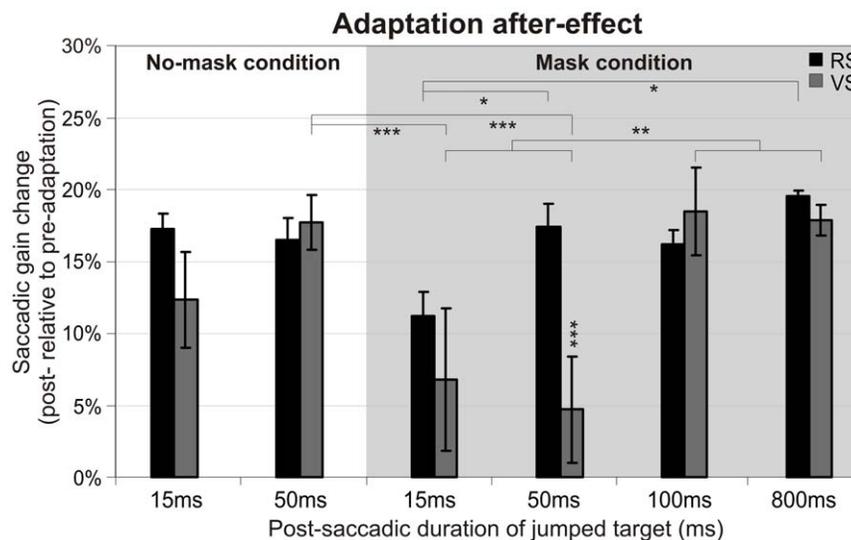


Figure 3. Adaptation after-effect for the different target durations and mask conditions. Mean gain changes for reactive saccades (black bars) and voluntary saccades (grey bars) calculated between the pre-adaptation and post-adaptation blocks. These gain changes are plotted as a function of target durations in the mask condition (grey background) and in the no-mask condition (white background). Error bars are SEMs. Significant differences of gain changes between the saccade categories, target durations and masking conditions are indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$).

doi:10.1371/journal.pone.0017329.g003

Latencies of secondary saccades in adaptation sessions of reactive saccades

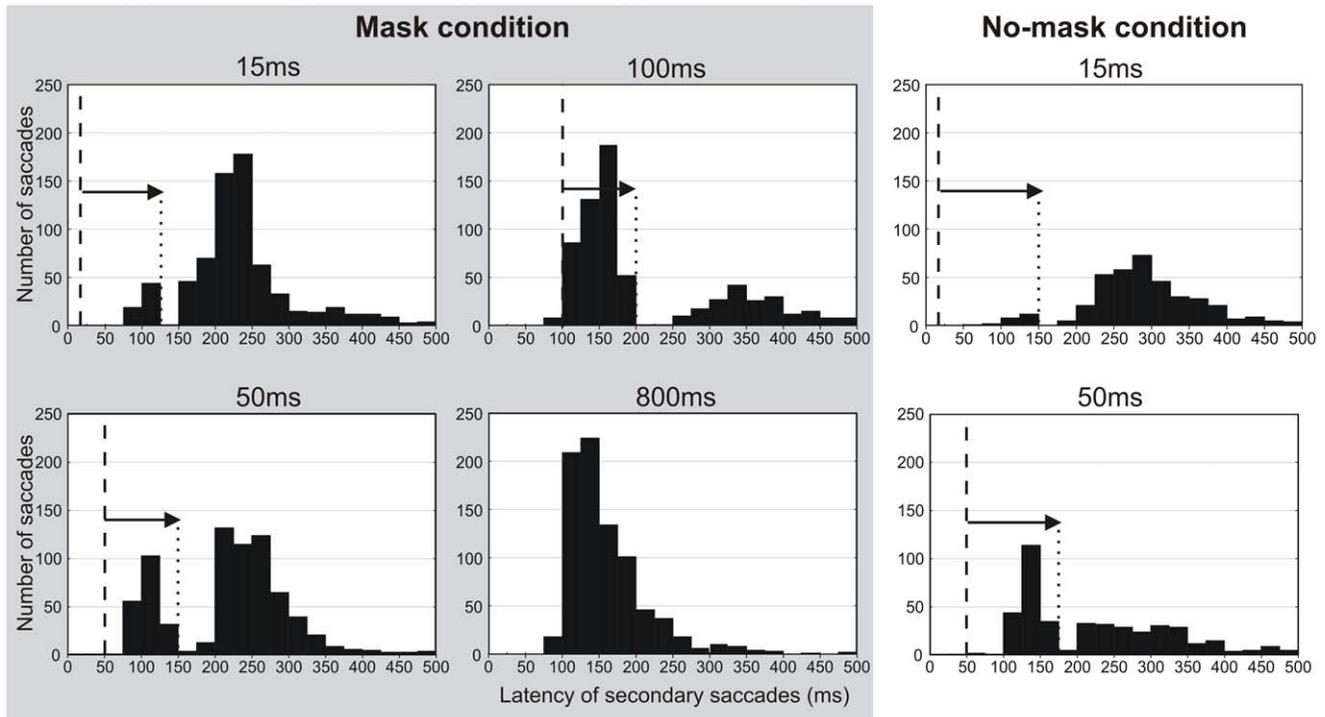


Figure 4. Latencies of secondary saccades in adaptation sessions of reactive saccades. Latency distribution of secondary saccades (first saccades following primary saccades, whether corrective or not) measured in the adaptation sessions of reactive saccades. Different target durations (15, 50, 100 and 800 ms) are shown in the different plots for the mask condition (grey background) and the no-mask condition (white background). Note a dip in distributions (arrow and dotted lines) around 100 ms (mask condition) or 125–135 ms (no-mask condition) after the disappearance of the stepped target (vertical dashed line).
doi:10.1371/journal.pone.0017329.g004

increase is continuous and progressive between 15 and 800 ms whereas for reactive saccades, it occurred abruptly between 15 and 50 ms. A three-way ANOVA was aimed to seek the effect of the “visual masking”, “saccade type” and “target duration” (15 ms vs 50 ms only) factors on the amount of corrective saccades. This ANOVA did not show any significant effect but only a trend for the “saccade type” factor ($F[1,32] = 3.42, p = 0.07$). Thus, for the short target durations (15 and 50 ms), neither the adapted saccade type, nor the visual masking significantly influenced the amount of corrective saccades.

To conclude, the latency distribution of secondary saccades disclosed a dip that followed the time of target disappearance by 100 ms to 135 ms. Regarding the effect of target duration and visual mask on corrective saccade generation, only the shortest target duration (15 ms) in the mask condition and for voluntary saccade adaptation was associated with a reduced rate of corrective saccade.

Discussion

This study was designed to better understand how the brain monitors and improves motor performance. Movement accuracy was experimentally altered by systematically displacing the visual target during motor execution. Two responses to this perturbation are generated by the central nervous system: a fast motor correction toward the re-located target and a progressive adaptation of motor programming across subsequent trials. Studying the saccadic system provided the advantage of a clear separation between the measures of the fast motor correction

(corrective saccade production) and of the adaptive motor recalibration (primary saccade modification), allowing to test whether similar or different error signals are involved in these two processes. The visual component of such error signals was manipulated by varying the duration of the jumped target and by applying a visual mask.

The main finding of this study was that these manipulations affected saccadic adaptation and corrective saccades generation in different ways and that these effects differed between reactive and voluntary saccades. First, we found that applying a visual mask just after target presentation led to increase the minimum target duration necessary to get optimal adaptation. Second, under both the mask and no-mask conditions, the adaptation of reactive saccades unexpectedly required a shorter target duration than the adaptation of voluntary saccades. Third, the mask interfered with the generation of secondary corrective saccades only for voluntary saccades. Finally, although saccadic adaptation and corrective saccades production both depended on visual masking and saccade type, corrective saccades production was quantitatively less affected by these factors than saccadic adaptation (see Figure 6).

Latency of secondary saccades and saccadic inhibition

Even if not directly related to the main topic of this study, the effect of visual masking and of variations of target duration on the latency of secondary saccades is an original finding that we will discuss first. We found that the latency of secondary saccades decreased when the post-saccadic target duration increased, which is similar to the observation made by Shafer et al. (2000) for

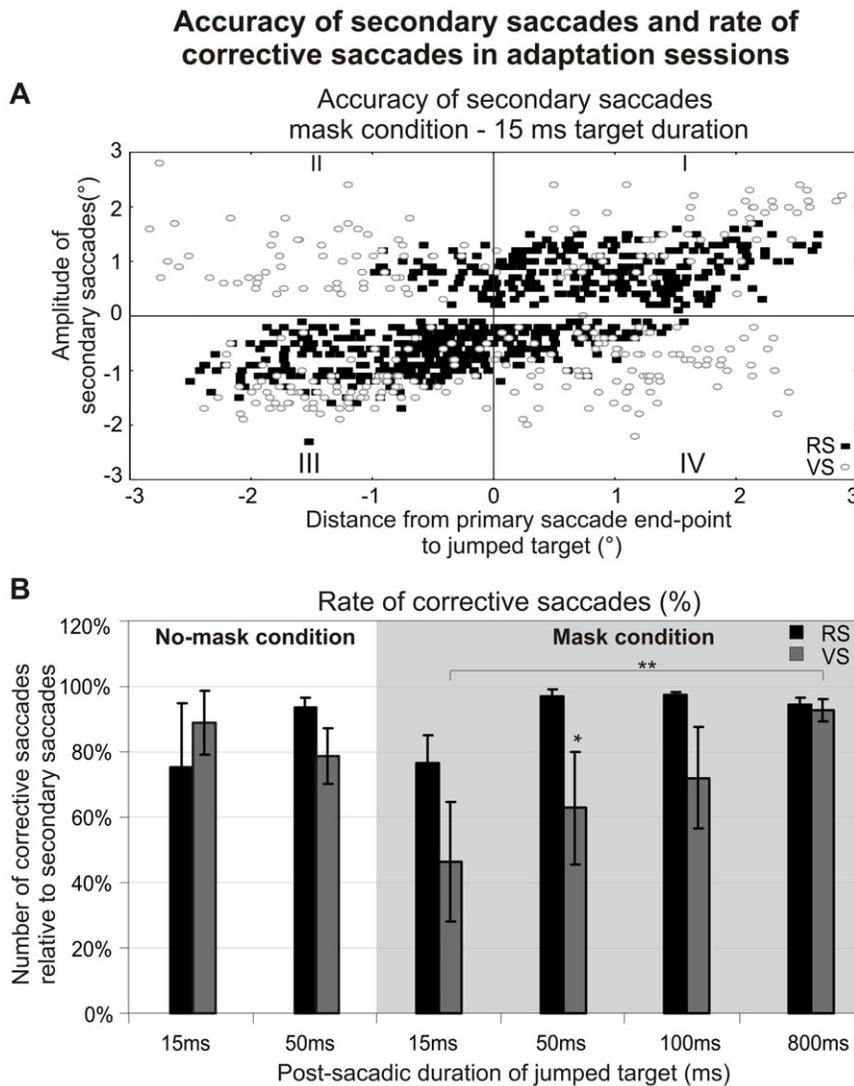


Figure 5. Accuracy of secondary saccades and rate of corrective saccades in adaptation sessions. (A) Amplitude of secondary saccades represented as a function of distance from primary saccade endpoint to jumped target. In this example, the secondary saccades were measured in the adaptation sessions of reactive (■) and of voluntary (○) saccades in the mask condition, for the target duration of 15 ms. Secondary corrective saccades are located in quadrants I and III, corresponding to secondary saccades with positive (negative) amplitude when the jumped target was located in the right (left) visual field. (B) Rate of corrective saccades relative to the total number of secondary saccades measured during the adaptation sessions of reactive (black bars) and voluntary (grey bars) saccades. The mean rate of corrective saccades was calculated across the 5 subjects of each experimental session and is represented as a function of the target durations (15, 50, 100 and 800 ms) for the mask (grey background) and the no-mask (white background) conditions. Error bars are SEMs. Significant differences of gain changes between the saccade categories and target durations are indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$). doi:10.1371/journal.pone.0017329.g005

corrective saccades in their monkey study of reactive saccades adaptation. Thus, both in human and in monkey, a longer post-saccadic duration of target is associated with a shorter latency of secondary saccades. A similar relationship between saccade latency and target duration has been previously described for primary saccades [27]. This could be accounted for by an improvement of visual processing with longer target durations, such as an increase of the signal-to-noise ratio. Additionally in our study, this relationship between secondary saccade latencies and target duration could be related to the bi-modal latency distribution observed for short target durations (from 15 to 100 ms). Indeed, a “dip” lasting some 25 to 50 ms occurred about 100 ms after target disappearance in the mask condition and about 125–135 ms in the no-mask condition. Because of this

transient inhibition, some secondary saccades could have been post-poned, further increasing the latency distribution asymmetry (see in Figure 4 the slight increase of the “tail” of the 15-50-100 ms latency distributions relative to the 800 ms distribution). To our knowledge, this inhibition phenomenon has never been reported for secondary saccades but only for primary saccades [28,29]. A dip in the saccade latency distribution was observed 100 ms after the presentation of a task-irrelevant visual flash, leading the authors to conclude: “Saccadic inhibition may serve to give the brain time to process the arrival of abrupt changes in visual input by delaying the execution of saccades” [28]. The current study further suggests that this inhibition is a more general phenomenon related to visual transients because 1) it also affects secondary saccades which rely on different motor decision mechanisms than

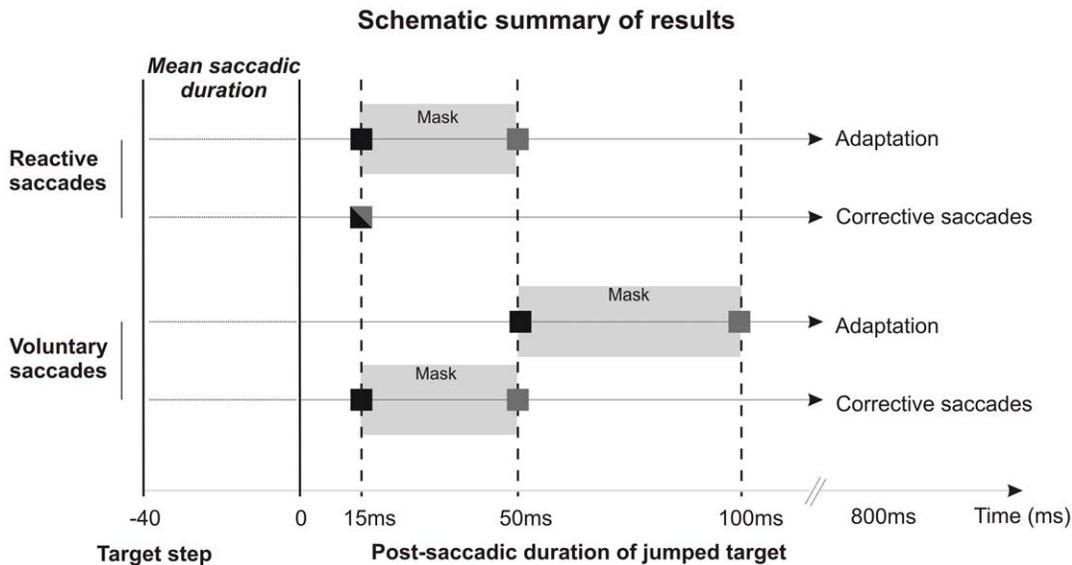


Figure 6. Schematic representation of the results. This schema represents the differences in error signal processing between saccade categories and between adaptation and corrective saccade generation. Each square indicates the minimal target duration leading to optimal adaptation or to optimal generation of corrective saccades, for both saccade categories. The shading of the square represents the masking condition in which this target duration is required: grey square for the mask condition and black square for the no-mask condition (bicolour square when the same target duration is required in both masking conditions). The grey rectangles “Mask” symbolise the fact that when the mask is presented, a longer duration of stepped target is necessary to induce optimal adaptation and corrective saccade generation.
doi:10.1371/journal.pone.0017329.g006

primary saccades, and 2) it is observed in both the mask and no-mask conditions, indicating that the sole disappearance of the jumped target is a change in visual input salient enough to trigger inhibition.

Differences between human and monkey in minimal duration of error signals driving optimal adaptation of reactive saccades

The present study disclosed that the minimal duration of the post-saccadic error signal necessary for an optimal adaptation of reactive saccades is 15 ms in human (no-mask condition). Shafer et al. [10] found a corresponding duration of 80 ms in the monkey. In our study, 196 trials were used to adapt saccades (98 in each direction) with two target jumps (25 and 40% of initial target eccentricity). In their study, Shafer et al. used ~1700 trials (~850 trials in each direction) with an intrasaccadic target jump of 30%. In view of the fact that only ~100 saccades are sufficient for adaptation to asymptote in human [30–34] whereas ~1000 trials are necessary in monkey [15], the amounts of trials used in Shafer et al.’s study and in ours seem optimal to reach a strong adaptation. In Shafer et al.’s study, the target jump occurred at the end of the saccade whereas in the present study, the target jumped at saccade onset. Thus, for any value of post-saccadic duration, the total duration of stepped target was increased in our study by a value corresponding to the saccadic duration (about 40 ms). This extra-time would have favoured adaptation only if the processing of visual information about the displaced target can start during the saccade, despite the saccadic suppression phenomenon. The study of Gaveau et al. [35] demonstrated that a target step occurring at saccade onset can significantly modify the on-going trajectory of large saccades (~30 deg). Another study, investigating automatic corrections of hand pointing movements [36], showed that presenting a displaced visual target only during the saccadic response period led to significant updating of the hand’s trajectory. Thus, these two studies suggest that some visual

processing of the jumped target position can be initiated during the saccade. In the present study a similar intra-saccadic visual processing could have contributed to the stronger saccadic adaptation than in the Shafer et al.’s study. Testing this hypothesis would require reducing the post-saccadic target duration to very short values. Unfortunately, we could not examine values shorter than 15 ms because of the unavoidable delay of image presentation related to the refresh rate of the screen (140 Hz, i.e. a new image every 7 ms) and to the delay of the on-line processing of eye-tracker signals. Yet, even if we consider the possibility that visual information is processed during the saccade, then the corrected value of minimum duration of the jumped target leading to optimal adaptation of reactive saccades in our human subjects (~55 ms) is still shorter than for non-human primates (80 ms). This suggests a more efficient visual processing in human than in monkey for the induction of saccadic adaptation. Thus the current study highlights a new difference between human and monkey for saccadic adaptation, adding to the known differences of time-course and of transfer patterns (see Introduction). A more efficient visual error processing could partly explain the faster time-course of adaptation in human than in monkey.

Error signals processing leading to the adaptation differs between reactive and voluntary saccades

Several studies of adaptation transfer showed that reactive and voluntary saccades rely on separate adaptation mechanisms. Studies of the transfer of adaptation between these two saccade categories showed that adaptation of one saccade category does not fully transfer to the other saccade category and that the pattern of transfer is usually asymmetrical [11–13,23,26,37,38]. The conclusion that specific adaptation mechanisms are involved for these two saccade categories is further supported by the pattern of adaptation transfers to arm reaching movements and to anti-saccades. Indeed, several studies have revealed that adaptation of reactive saccades does not –or very little– transfer to hand pointing

movements [23,39–41]. In contrast, Cotti et al. [23] recently demonstrated that adaptation of voluntary saccades does significantly transfer to arm movements. In addition, testing the transfer to anti-saccades revealed different patterns for the two saccade categories [24,25,42]. Whereas adaptation of reactive saccades transferred only to anti-saccades with the same motor vector as the adapted saccade, adaptation of voluntary saccades also transferred to anti-saccades with the same sensory vector as the adapted saccade. These studies provide complementary lines of evidence supporting the hypothesis that the adaptation of reactive saccades involves late stages (motor) of sensory-motor transformation whereas the adaptation of voluntary saccades also involves early stages (sensory). Finally, a recent study of cerebellar patients suggested that different cerebellar territories participate in the adaptation of reactive and of voluntary saccades [22].

All the aforementioned articles highlighted that the adaptation processes for reactive and voluntary saccades are different and may involve separate neural substrates. These differences concern the adaptive recalibration of oculomotor commands induced by persistent saccadic error. However, whether the visual processes which encode this error information also depend on saccade type is completely unknown, and so far there was no reason to expect any specificity. Contrary to this expectation, the present study shows for the first time that the computation of error signals leading to adaptation differs between saccade types. Indeed, irrespective of whether a visual mask was present, voluntary saccades required a longer visual feedback to reach a similar level of adaptation as reactive saccades (Figure 6). Thus quite surprisingly, the post-saccadic visual processing for the adaptation depends on the category (reactive or voluntary) of the primary saccade completed just a few tens of milliseconds earlier. The fact that the generation of corrective saccades also depends on the type of the just-completed primary saccade, as will be discussed in the next paragraph, further suggests that this saccade specificity takes place at an early level of visual processing. Our observations suggest that the perception is tightly linked to the previously performed action. A recent study showed that the effect of saccadic adaptation on localization of flashed or stationary probes also depends on the type of adapted saccade (reactive versus scanning – [38]), consistent with the idea that this saccade specificity takes place at an early level of visual processing. The question that arises in the present study is why do the post-saccadic visual processing leading to adaptation of the two saccade categories differ? One explanation may be related to the fast initiation of reactive saccades. In ecological conditions, reactive saccades might be expected to reach as fast and precisely as possible a new object that suddenly appears in the visual field, because this new object could vanish as abruptly as it appeared (see for example [43]). We propose that this oculomotor urgency could be complemented by a perceptual urgency speeding-up post-saccadic visual processing specifically after completion of reactive saccades. In comparison, this sense of urgency may not exist for voluntary saccades because they are generated at the subject's self-pace between sustained targets.

Error signals processing leading to the generation of corrective saccades differs between reactive and voluntary saccades

Corrective saccades are automatic movements aimed at reducing the discrepancy which remains after a primary saccade between eye and target positions. Thus, there was no reason a priori to expect a difference of corrective saccades production between reactive and voluntary saccades adaptation tasks. Without mask, the shortest duration of jumped target (15 ms) was sufficient

to fully induce corrective saccades in the reactive and voluntary adaptation tasks. The mask interfered with corrective saccades specifically in the voluntary adaptation task, inhibiting their production in the 15 ms condition (Figure 6). As a consequence, a difference of corrective saccade generation between saccade categories appeared in the mask condition. Because we could not test a shorter duration than 15 ms, we cannot exclude the possibility that the mask would have interfered with the production of corrective saccades also for the reactive saccades adaptation. But even in this case, the visual feedback necessary to reach a similar rate of corrective saccades would still be longer in the voluntary saccades task than in the reactive saccades task. Because this difference was only present in the mask condition, it could result from a stronger effect of the mask in the case of voluntary saccades adaptation. Indeed, this mask was more complex (two lines of dots) than the one used for reactive saccades adaptation (one line of dots), and could have more efficiently prevented the visual processing of stepped target position. Additionally and similarly to the explanation proposed above for the difference of adaptation, the difference of corrective saccade generation between the two saccade tasks could also be directly related to the type of primary saccade (reactive vs voluntary) that has just been produced.

Error signals processing differs between saccadic adaptation and corrective saccades generation

In this study, we can report a few cases in which a given visual input (defined by the target duration and the masking condition) was responsible for a high rate of corrective saccades but for a less than optimal adaptation (Figure 6). For instance, for voluntary saccades in the no-mask condition, a target duration of 15 ms is sufficient to generate corrective saccades but not good enough to induce a strong adaptation. Moreover, visual masking seems to interfere with the adaptation more than with the generation of corrective saccades. For example, in the case of reactive saccades, a longer duration of the stepped target is necessary in the mask condition to induce a strong adaptation than to produce corrective saccades.

Thus, the manipulation of error signals processing affects both saccadic adaptation and corrective saccades production, but to different extents, and with different amounts of interaction with saccade tasks. Our results highlight a dissociation between saccadic adaptation and corrective saccades production and thus confirm that corrective saccades are not necessary to drive adaptation [7–9]. This dissociation also suggests that different processing mechanisms of post-saccadic error signals are involved for saccadic adaptation and for corrective saccades generation. This could be related to the involvement of different neural substrates. Another possibility is that these different error processing mechanisms are performed by the same neural network but produce neural signals characterized by different levels of robustness and information content (i.e. error signals may be more reliable for the immediate preparation of a corrective saccade than for the delayed adaptive change of subsequent saccades). Further studies are required to test these possibilities.

This study showed that error signals processes leading to saccadic adaptation and to corrective saccade production are affected by the temporal characteristics of the visual target information and by the masking of this information. Moreover, the error signals processing inducing the adaptation depends on the type of saccade that has just been performed: a longer duration of target is required for voluntary saccades adaptation to reach the same level as reactive saccades adaptation. Finally, a given error information does not affect adaptation and corrective saccade

generation in the same way. Thus, different brain mechanisms monitoring error signals are involved for the immediate control of motor performance through motor corrections and for the progressive improvement of movement accuracy through plastic re-calibration of motor programming. Brain mechanisms monitoring error signals also depend on the type of movement initiation. This suggests that the perception is tightly linked to the previously performed action and that the differences between saccade categories of motor correction and adaptation occur at an early level of visual processing.

Materials and Methods

Subjects

Thirty-eight volunteers took part to this study (mean age: 27.6 ± 6.9 years, 18 women, 32 fully naïve subjects). All subjects had a normal or corrected to normal vision. Several subjects participated to different sessions but with a gap of at least one week between 2 experimental sessions.

Ethics Statement

The study conformed with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and all procedures were approved by the INSERM U864 ethics committee. According to French law, the INSERM U864 ethics committee considered that a written consent was not necessary and that a verbal consent was sufficient for the present behavioural and non-invasive study. Before taking part to an experimental session, the experimenter explained the duration of the session (~25 minutes) and the task they would have to perform (fast and accurate eye movements to track dots). All subjects gave their informed verbal consent to participate to the study.

Apparatus

The experiment took place in a dark room with the subjects seating 57 cm from a 140 Hz computer screen (size: $30^\circ \times 40^\circ$ of visual angle) controlled by a Visual Stimuli Generation system (CRS Cambridge, UK). Head movements were restrained by a chin rest, a forehead rest and cheekbone rests. The subjects were asked to follow visual targets (0.6° black disks on a grey background) shown on the computer screen.

The horizontal and vertical positions of each eye were recorded with an infrared video eye tracker (Eyelink II, SR Research, Canada), with a frequency of 250 Hz and a spatial resolution of 0.05° . The calibration of the eye tracker was performed before each experimental session by asking the subject to look at 9 targets forming a rectangle covering the screen (28° high $\times 38^\circ$ wide). In-house software allowed monitoring of eye movement data both for off-line analysis and for on-line change of the visual display synchronised to the primary saccade (detection of this saccade was based on a velocity threshold of $70\text{--}90^\circ/\text{sec}$).

Behavioral task

Adaptation of reactive saccades and of voluntary saccades was induced using double-step target protocols similar to those described by Alahyane et al [12]. To test the temporal characteristics of the error signal processing which lead to saccadic adaptation and to corrective saccade generation, the post-saccadic duration of the jumped target was varied and set at 15, 50, 100 or 800 ms in different sessions. The interference with visual target processing was further increased by replacing the jumped target by a visual mask (see below for details about this mask condition). For the 15 and 50 ms target durations, strong differences of adaptation were detected between reactive and voluntary saccades in this

mask condition (see Results). To investigate if these differences could be explained only by the presence of the mask, we tested for these 15 and 50 ms durations a “no-mask” condition in which the jumped target was simply replaced by a blank image.

In summary, in the reactive saccade experiment, there were 4 experimental sessions for the mask condition (target duration of 15, 50, 100 and 800 ms followed by a mask) and 2 experimental sessions for the no-mask condition (target duration of 15 and 50 ms followed by a blank). The same 6 experimental sessions were performed in the voluntary saccade experiment. Altogether, 12 experimental sessions were thus performed with 5 subjects per experimental session.

Reactive saccade experiment—Adaptation phase

At the beginning of a trial, the subject looked at a central fixation point (FP) for 1600, 1800 or 2000 ms (Figure 1A). After this time, the FP was turned off and replaced by a target located at $+8^\circ$ or -8° along the horizontal meridian. When the primary saccade onset was detected (eye velocity reaching a $70\text{--}90^\circ/\text{sec}$ threshold), the target switched position. This intra-saccadic target step was directed toward the fixation point to induce a decrease of saccade amplitude and corresponded to 25% of the initial target eccentricity for the first 2 blocks of 48 trials (a25 and b25 blocks) and to 40% for the last 2 blocks of 48 trials (c40 and d40 blocks). In the mask condition, 15, 50, 100 or 800 ms after the primary saccade offset was detected (velocity below a $70\text{--}90^\circ/\text{sec}$ threshold), the stepped target was replaced by a visual mask for 500 ms. In the no-mask condition, 15 or 50 ms after the detection of primary saccade offset, the jumped target was turned off and replaced by a blank screen for 500 ms. Then in both conditions, a blank screen was displayed and a beep indicated the participants to direct their gaze back to the centre of the screen to get prepared for the next trial.

The visual mask used in the reactive saccades experiment was a line, displayed on the horizontal meridian, composed of dots identical to the targets and separated by 0.1° (Figure 1A). None of the dots from the mask corresponded to the target location before or after the jump.

Reactive saccade experiment—Pre and post-adaptation

Two identical blocks preceded (pre-adaptation) and followed (post-adaptation) the adaptation phase. They were similar to the adaptation blocks except that, when the primary saccade onset was detected (velocity threshold: $70\text{--}90^\circ/\text{sec}$), the target did not jump but instead was replaced by a mask or a blank screen in the mask and no-mask conditions, respectively. Each pre- and post-adaptation block is composed of 12 rightward trials and 12 leftward trials.

Voluntary saccade experiment—Adaptation phase

At the beginning of the trial, the subject looked at a FP displayed 4° above the horizontal meridian (Figure 1B). Then 1600 ms later a circle appeared around the FP simultaneously with 2 targets: one target located 4° below the FP (centre of the screen) and the other one located $+8^\circ$ or -8° lateral to this target. Five hundred ms later, the disappearance of the circle signalled the subject to make first a vertical saccade toward the central target and then a second horizontal saccade to look at the lateral target. When the onset of the horizontal –voluntary – saccade was detected (eye velocity reaching a $70\text{--}90^\circ/\text{sec}$ threshold), the entire visual display was shifted horizontally toward the screen centre. The intra-saccadic display step presented the same properties as the target step of the reactive saccade experiment. After a given post-saccadic duration (similar to reactive saccade

adaptation), the shifted display was replaced by a mask or a blank screen in the mask and no-mask conditions, respectively. To enforce horizontal voluntary saccades as much as possible, the participants were asked to identify the letter located inside the central target, namely a normal 'E' or a truncated 'E' (2 pixels missing), and to report at the end of the trial the number of truncated 'E' (0 or 1).

The visual mask used in the voluntary saccade experiment was composed of 2 lines of dots: one on the horizontal meridian and one 4° above, at the level of the FP (Figure 1B). The dots were separated by 0.1° and none of them was located at the same position as the lateral target before or after the jump.

Voluntary saccade experiment—Pre- and post-adaptation

Before and after the adaptation, subjects performed one pre- and one post-adaptation block. During these blocks, the display did not jump upon detection of the horizontal voluntary saccade but instead was substituted by the visual mask in the mask condition or by a blank screen in the no-mask condition. Each pre- and post-adaptation block is composed of 12 rightward trials and 12 leftward trials.

Data analysis

Saccade parameters. Horizontal and vertical movements of both eyes were averaged and the resulting “cyclopean eye” signal analyzed off-line with a custom program developed in the Matlab v.7.1 environment (Mathworks, MA., U.S.A.). The position and time of the beginning and end of the horizontal primary saccades were detected on the basis of a velocity threshold of 50°/sec. Additionally, in the voluntary saccade experiment, the termination of the vertical saccade was detected to allow calculation of the latency of the horizontal saccade (i.e. duration of fixation period separating these two saccades). Saccades contaminated by a blink were eliminated from further analysis.

Saccade amplitude was calculated as the difference between the final and initial eye positions, and saccade duration as the difference between the termination and onset times. The gain of horizontal primary saccades was calculated as the ratio between saccade amplitude and retinal error (difference between target position and initial eye position). Mean gain values were calculated for the pre-adaptation block, the 4 adaptation blocks and the post-adaptation block. Saccades with a gain outside the [mean ± 3 standard-deviations] range were removed from further analysis. Gain change for the primary saccade of the trial n was calculated as follow:

$$\text{Gain change } (n) = \frac{\text{Mean gain pretest} - \text{Gain } (n)}{\text{Mean gain pretest}}$$

Note that gain changes consistent with the effect of adaptation (i.e. gain decrease) have a positive value.

References

- Shadmehr R, Smith MA, Krakauer JW (2010) Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annu Rev Neurosci* 33: 89–108.
- Mazzoni P, Krakauer JW (2006) An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *J Neurosci* 26: 3642–3645.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2004) The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72: 27–53.
- Iwamoto Y, Kaku Y (2010) Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp Brain Res* 204: 145–162.
- Pelisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010) Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 1103–1120.

Secondary saccades produced in the adaptation blocks were also analysed. We measured their latency relative to the end of the primary saccade. Secondary saccades directed to the jumped target will be called corrective secondary saccades (or corrective saccades). In order to see the effect of target duration and visual masking on corrective saccades production, we calculated the rate of occurrence of corrective saccades relative to the total number of secondary saccades.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the STATISTICA 9 software package. Initial analyses revealed no effect of saccade direction on the saccade gain in pre-adaptation (t test for reactive and voluntary saccade, $p > 0.57$ and $p > 0.55$, respectively) and on the gain changes during the adaptation (two-ways ANOVAs: no significant interaction between trials block × saccade direction, $F[1,4] < 4.6$; $p > 0.10$). Thus, the two saccadic directions were pooled for further statistical analyses.

The gain, duration, peak velocity and latency of saccades recorded in pre-adaptation were submitted to two-ways ANOVAs with the “saccade type” (reactive versus voluntary) and “visual masking” (mask versus no-mask conditions) factors.

Then for the mask condition, the mean gain change relative to pre-adaptation was submitted to a three-way ANOVA with the following factors: “block” (pre vs a25 vs b25 vs c40 vs d40 vs post), “saccade type” (reactive vs voluntary) and “target duration” (15 ms vs 50 ms vs 100 ms vs 800 ms). To search for effects of the mask for short durations of jumped target, saccadic gain change was submitted to another four-way ANOVA with the following factors: “block”, “saccade type”, “target duration” (only 15 ms vs 50 ms) and “visual masking” (mask vs no-mask).

The effect of target duration, visual masking and saccade type on visual processing was also assessed by measuring the secondary corrective saccades during the adaptation. In the mask condition, the rate of occurrence of corrective saccades was submitted to two-way ANOVAs with the “saccade type” factor (reactive vs voluntary) and the “target duration” factor (15 ms vs 50 ms vs 100 ms vs 800 ms). For the short target durations (15 and 50 ms), these rates of occurrence were also submitted to three-way ANOVAs with the “saccade type” (reactive vs voluntary), the “target duration” (15 ms vs 50 ms) and the “visual masking” (mask vs no-mask) factors. Significant ANOVAs were followed by post-hoc Fisher’s LSD tests. Significance level was set at $p < 0.05$.

Acknowledgments

We thank all the subjects that participated in this study.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: MP CU RS DP. Performed the experiments: MP. Analyzed the data: MP. Wrote the paper: MP DP.

11. Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M (2002) Selective and delay adaptation of human saccades. *Brain Res Cogn Brain Res* 13: 41–52.
12. Alahyane N, Salemm R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, et al. (2007) Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135: 107–121.
13. Deubel H (1995) Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35: 3529–3540.
14. Fuchs AF, Reiner D, Pong M (1996) Transfer of gain changes from targeting to other types of saccade in the monkey: constraints on possible sites of saccadic gain adaptation. *J Neurophysiol* 76: 2522–2535.
15. Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997) Characteristics of saccadic gain adaptation in Rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77: 874–895.
16. Johnston K, Everling S (2008) Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and voluntary saccades in non-human primates. *Brain Cogn* 68: 271–283.
17. McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA (2008) Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 68: 255–270.
18. Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of the eye movement. *Nature* 5: 218–228.
19. Muri R, Nyffeler T (2008) Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn* 68: 284–292.
20. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Muri R, Vermersch AI (1995) Cortical control of saccades. *Ann Neurol* 37: 557–567.
21. Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S (2003) Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Prog Brain Res* 142: 3–17.
22. Alahyane N, Fonteille V, Urquizar C, Salemm R, Nighoghossian N, et al. (2008) Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *Cerebellum* 7: 595–601.
23. Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007) Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98: 602–612.
24. Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pelisson D, et al. (2009) Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587: 127–138.
25. Panouilleres M, Weiss T, Urquizar C, Salemm R, Munoz DP, et al. (2009) Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101: 1550–1559.
26. Collins T, Dore-Mazars K (2006) Eye movement signals influence perception: Evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res* 46: 3659–3673.
27. Aitsebaomo AP, Bedell HE (2000) Saccadic and psychophysical discrimination of double targets. *Optom Vis Sci* 77: 321–330.
28. Reingold EM, Stampe DM (2002) Saccadic inhibition in voluntary and reflexive saccades. *J Cogn Neurosci* 14: 371–388.
29. Reingold EM, Stampe DM (2004) Saccadic inhibition in reading. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 30: 194–211.
30. Albano JE (1996) Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res* 36: 2087–2098.
31. Deubel H, Wolf W, Hauske G (1986) Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum Neurobiol* 5: 245–253.
32. Deubel H, Elsner T, Hauske G (1987) Saccadic eye movements and the detection of fast-moving gratings. *Biol Cybern* 57: 37–45.
33. Frens MA, van Opstal AJ (1994) Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res* 100: 293–306.
34. Watanabe S, Ogino S, Nakamura T, Koizuka I (2003) Saccadic adaptation in the horizontal and vertical directions in normal subjects. *Auris Nasus Larynx* 30 Suppl: S41–S45.
35. Gaveau V, Martin O, Prablanc C, Pelisson D, Urquizar C, et al. (2003) On-line modification of saccadic eye movements by retinal signals. *Neuroreport* 14: 875–878.
36. Cameron BD, Enns JT, Franks IM, Chua R (2009) The hand's automatic pilot can update visual information while the eye is in motion. *Exp Brain Res* 195: 445–454.
37. Erkelens CJ, Hulleman J (1993) Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp Brain Res* 93: 157–164.
38. Zimmermann E, Lappe M (2009) Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci* 29: 11055–11064.
39. de Graaf JB, Pelisson D, Prablanc C, Goffart L (1995) Modifications in end positions of arm movements following short-term saccadic adaptation. *Neuroreport* 6: 1733–1736.
40. Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schor CM (2008) How does saccade adaptation affect visual perception? *J Vis* 8: 3–16.
41. Kroller J, Pelisson D, Prablanc C (1996) On the short-term adaptation of eye saccades and its transfer to head movements. *Exp Brain Res* 111: 477–482.
42. Collins T, Vergilino-Perez D, Delisle L, Doré-Mazars K (2008) Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 99: 2708–2718.
43. Montagnini A, Chelazzi L (2005) The urgency to look: prompt saccades to the benefit of perception. *Vision Res* 45: 3391–3401.

Chapitre II. Des zones distinctes du cervelet pour l'adaptation des deux catégories de saccades

L'implication du cervelet dans les mécanismes d'apprentissage moteur n'est plus à démontrer. Dans le cas du système saccadique, de multiples approches telles que les études de lésion ou d'inactivation, l'électrophysiologie ou encore l'imagerie fonctionnelle ont permis de montrer le rôle crucial de cette structure dans les processus permettant de maintenir la précision de nos mouvements oculaires. En effet, les lobules VI-VII du vermis ainsi que la région caudale du noyau fastigial sur laquelle ils projettent sont indispensables à l'adaptation de saccades réactives. Alors que de nombreuses études comportementales montrent que l'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires repose sur des substrats partiellement séparés, seule une étude a testé si des territoires cérébelleux différents pourraient intervenir dans la plasticité de ces deux catégories de saccade (Alahyane et al, 2008).

Le but de cette étude était de mieux comprendre l'implication du cervelet dans l'adaptation de saccades réactives et volontaires. Pour ce faire, les capacités adaptatives de trois groupes de patients avec des lésions focales, unilatérales du cervelet ou de ses afférences bulbaires ont été comparées à celles de sujets contrôles. L'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et celle des saccades volontaires étaient réalisées lors de deux sessions différentes.

Les résultats de cette étude montrent que les trois groupes de patients ont des déficits adaptatifs dépendant de leur lésion. Les patients avec un syndrome de Wallenberg (lésion bulbaire entraînant un déficit fonctionnel identique à celui d'une lésion du noyau fastigial) présentent des diminutions d'amplitude moindre par rapport aux sujets contrôles pour les deux catégories de saccades. Ce déficit d'adaptation est observé uniquement pour les mouvements ipsilatéraux à leur lésion. Les patients avec une lésion des territoires vascularisés par l'artère cérébelleuse inféro-postérieure (PICA) ont des déficits adaptatifs affectant essentiellement les saccades réactives. A l'inverse les patients avec des lésions des territoires vascularisés par l'artère cérébelleuse supérieure (SCA) ont des déficits adaptatifs affectant exclusivement les saccades volontaires.

Ces données suggèrent que la région du noyau fastigial est commune à la mise en place de l'adaptation des saccades réactives et volontaires alors que les hémisphères cérébelleux renfermeraient des territoires spécifiques de chaque catégorie.

Rôle de structures cérébelleuses dans les processus de plasticité motrice : comparaison de l'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires chez trois groupes de patients

¹M Panouilleres, ²N Alahyane, ¹R Salemme, ¹C Urquizar, ^{1,3}C Tilikete, ¹D Pelisson

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, équipe ImpAct (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition), Lyon, France

² Centre for Neuroscience Studies, CIHR Group in Sensory-Motor Integration, and Departments of Physiology, Psychology, and Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario K7L 3N6, Canada

³ Hospices Civils de Lyon, hôpital neurologique, service de neurologie D et unité de neuro-ophtalmologie, BRON Cedex, France

Résumé

Le cervelet médio-postérieur est impliqué dans le contrôle et le maintien de la précision des saccades oculaires grâce à des mécanismes d'adaptation. Son rôle dans l'adaptation a été démontré dans le cas des saccades réactives qui sont dirigées vers des stimuli apparaissant brusquement dans le champ visuel d'un individu, avec plus particulièrement une implication du vermis oculomoteur et de la partie caudale du noyau fastigial. À l'inverse, l'implication du cervelet dans le contrôle et l'adaptation des saccades volontaires a été très peu étudiée. Or, ces saccades sont les plus fréquentes dans notre vie quotidienne et des études récentes suggèrent que les mécanismes d'adaptation des deux types de saccades reposeraient sur des substrats neuronaux partiellement séparés. L'objectif de cette étude était de tester l'implication de différentes structures du cervelet dans l'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires grâce à l'évaluation des capacités adaptatives de deux groupes de patients cérébelleux et d'un groupe de patients avec un syndrome de Wallenberg, ces derniers présentant des atteintes fonctionnellement identiques à celles induites par des lésions du cervelet médio-postérieur. Nous avons mis en évidence que les patients Wallenberg possèdent des déficits d'adaptation pour les deux catégories de saccade, suggérant un rôle commun du cervelet médio-postérieur dans la plasticité oculomotrice réactive et volontaire. À l'inverse,

les deux groupes de patients présentant des lésions des hémisphères cérébelleux, respectivement supérieurs et inféro-postérieurs, présentent chacun des déficits spécifiques d'une des deux catégories de saccades. Ces résultats confirment que les mécanismes d'adaptation des deux types de saccades reposent sur des substrats neuronaux partiellement séparés et suggèrent que des structures extra-vermiennes différentes seraient impliquées dans l'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires.

Introduction

Tous les jours, nous interagissons avec le monde qui nous entoure à l'aide de mouvements précis. La précision des mouvements est maintenue tout au long de la vie d'un individu grâce à des mécanismes de plasticité qui adaptent l'amplitude et/ou la direction de ces mouvements. Le cervelet est un acteur clé dans le contrôle de nos actions motrices, notamment dans ces mécanismes adaptatifs. Lorsque cette structure est lésée, la production de mouvements est toujours possible mais ceux-ci sont généralement moins précis et plus variables que dans des conditions non-pathologiques. Le mouvement le plus rapide et précis que soit capable de produire des primates humains et non-humains est la saccade. Ce déplacement rapide et conjugué des yeux est essentiel pour notre perception visuelle car il place au niveau de la fovéa (zone d'acuité maximale de la rétine) l'image d'objets d'intérêt. L'observation de patients présentant des lésions cérébelleuses a permis de confirmer que l'adaptation des saccades est sous le contrôle du cervelet médio-postérieur et plus précisément des lobules VI et VII du vermis et de la partie caudale du noyau fastigial (voir pour revues : Hopp et Fuchs, 2004; Pelisson et al., 2010). Le syndrome de Wallenberg, associé à une lésion ischémique latéro-bulbaire, est également un bon modèle de dysfonctionnement du cervelet médio-postérieur, car l'atteinte du pédoncule cérébelleux inférieur associé à cette lésion se manifeste fonctionnellement comme une lésion du noyau fastigial (Goffart et Pelisson, 1998; Helmchen et al., 1994; Pelisson et al., 2003; Robinson et al., 1993; Straube et al., 1994; Straube et al., 2009; Tilikete et al., 2006; Waespe et Baumgartner, 1992). Deux études précédentes (Choi et al., 2008; Waespe et Baumgartner, 1992) ont fourni des résultats contradictoires sur les capacités d'adaptation des saccades chez ces patients. Alors que Waespe et Baumgartner (1992) montrent que les patients avec un syndrome de Wallenberg présentent des déficits d'adaptation de leurs saccades ipsilésionnelles, Choi et al (2008) ne mettent pas en évidence de déficit d'adaptation. D'autre part, l'implication possible d'autres aires cérébelleuses ou corticales dans les processus de plasticité saccadique est encore mal établie.

Par ailleurs, les mécanismes d'adaptation reposent sur des substrats neuronaux partiellement séparés selon le type de saccades adaptées (Alahyane et al., 2007; Collins et Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Deubel, 1995b; Erkelens et Hulleman, 1993; Fujita et al., 2002; Hopp et Fuchs, 2002; Panouilleres et al., 2011; Zimmermann et Lappe, 2009). En effet, on distingue deux catégories de saccades : les saccades réactives qui sont évoquées par l'apparition brutale d'un stimulus, et les saccades volontaires qui permettent de déplacer les yeux entre des cibles déjà présentes dans l'environnement. Tandis que l'adaptation des saccades réactives prendrait place dans une phase relativement tardive lors de la transformation sensorimotrice, celle des saccades volontaires s'effectuerait à la fois lors de phases précoce et tardive (Alahyane et al., 2007; Collins et Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009). L'implication du cervelet médio-postérieur a été quasi-exclusivement mise en avant dans le cas de l'adaptation des saccades réactives, à l'exception d'une étude préliminaire chez deux patients qui montre l'existence de territoires cérébelleux distincts impliqués dans l'adaptation des deux catégories de saccades (Alahyane et al., 2008).

L'objectif principal de cette étude est de mieux comprendre l'implication du cervelet dans la plasticité sensorimotrice des saccades réactives et volontaires, en évaluant les capacités adaptatives pour les deux catégories de saccades chez différents patients cérébelleux et des patients avec un syndrome de Wallenberg. De manière à pouvoir corréler les résultats fonctionnels de l'adaptation des saccades aux territoires anatomiques impliqués, nous avons fait le choix d'inclure des patients présentant des lésions vasculaires focales uniques. Ces patients ont été regroupés en trois groupes en fonction de leurs atteintes, correspondant respectivement à une lésion du territoire de l'artère cérébelleuse supérieure (SCA), du territoire de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA) et du territoire latéro-bulbaire (syndrome de Wallenberg). Les résultats principaux de cette étude indiquent que ces trois groupes de patients montrent des déficits d'adaptation différents.

Matériels et Méthodes

Sujets

Patients

Les caractéristiques des 14 patients ayant participé à cette étude sont présentées dans le Tableau 1. Le critère d'inclusion pour ces patients était la présence d'une lésion isolée focale du cervelet ou du bulbe rachidien (syndrome de Wallenberg). Les patients étaient exclus de l'étude si :

- ils présentaient des lésions cérébrales diffuses ou évolutives
- ils présentaient des troubles des fonctions supérieures ou du comportement (claustrophobie)
- ils présentaient des antécédents de pathologie vestibulaire, otologique, de perforation du tympan ou de pathologie orthopédique, rhumatologique, ophtalmologique ou neurologique pouvant compromettre les mouvements de la tête et des yeux
- ils présentaient des affections médicales non stabilisées
- les patientes étaient enceintes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients cérébelleux

Patients	Sexe	Age de survenue accident	Atteinte	Côté lésé
P1	M	49	PICA	droit
P2	M	51	PICA	droit
P3	M	39	PICA	gauche
P4	M	63	PICA	droit
P5	M	61	PICA	droit
P6	M	41	SCA	droit
P7	M	39	SCA	droit
P8	M	56	SCA	droit
P9	M	51	SCA	droit
P10	F	38	Wallenberg	droit
P11	M	50	Wallenberg	gauche
P12	F	38	Wallenberg	gauche
P13	M	49	Wallenberg	gauche
P14	F	52	Wallenberg	droit

Tous les patients ont bénéficié d'une IRM encéphalique à la phase aiguë de leur accident vasculaire, démontrant une lésion ischémique unique chez 13 patients et hémorragique unique chez 1 patient. Les patients ont été répartis en 3 groupes selon la localisation de la lésion vasculaire sur l'IRM. Trois patients présentent une lésion ischémique et un patient une lésion hémorragique au niveau de la région vascularisée par l'artère cérébelleuse supérieure (SCA). Cinq patients ont une lésion ischémique au niveau du territoire vascularisé par l'artère cérébelleuse inféro-postérieure (PICA). Enfin, les cinq derniers patients sont atteints d'un syndrome de Wallenberg dû à une lésion ischémique latéro-bulbaire. Les lésions de tous les patients épargnent la région du vermis oculomoteur. Les données d'un patient du groupe PICA et d'un patient du groupe SCA ont été publiées dans un précédent article (Alahyane, et al 2008).

Sujets témoins

Six sujets contrôles ont pris part à cette étude (âge : 22-48 ans). Ces sujets témoins ont une vision normale ou corrigée pour atteindre la normale. Ils ne présentent pas d'antécédents de pathologie oculomotrice, ophtalmologique, cervicale ou neurologique et ne prennent pas de traitement psychotrope.

Tous les participants (patients et sujets contrôles) ont été informés et ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Cette étude a été menée conformément aux principes internationaux et directives indiquées dans la déclaration d'Helsinki et conformément à la loi française, n°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée (dite « Loi Huriet-Sérusclat ») relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Le projet de recherche a été examiné et approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Lyon B le 27/08/2003 (n° 2003-036B), et par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III le 23 juin 2009 (demande d'extension).

Dispositif expérimental

L'expérience se déroulait dans une pièce sombre dans laquelle patients et sujets témoins étaient assis à 57 cm d'un écran d'ordinateur avec une fréquence de rafraîchissement vertical de 140 HZ (écran couvrant 30°×40° d'angle visuel). La présentation des stimuli sur cet écran d'ordinateur était contrôlée par un système VSG (Visual Stimuli Generation system – CRS Cambridge, UK). Les cibles visuelles (0.6°) étaient des points noirs disposés sur un arrière-plan gris. Les mouvements de tête des sujets étaient limités grâce à des appuis sur les pommettes et sur le front ainsi qu'une mentonnière.

Les positions horizontales et verticales des deux yeux étaient enregistrées à 250 Hz pour une résolution spatiale de 0.05° grâce à un oculomètre infrarouge monté sur un casque (Eyelink II, SR Research, Canada). Cet oculomètre était calibré avant chaque session expérimentale en demandant aux sujets de fixer successivement les 9 points constituant un rectangle de 28° de hauteur et de 38° de largeur couvrant l'intégralité de l'espace d'enregistrement. Un programme développé au sein du laboratoire a permis de contrôler les données de mouvements des yeux, à la fois pour les analyses hors-ligne et pour les modifications en temps réel des stimuli visuels lors des saccades primaires.

Protocoles

Le protocole de stimulation visuelle avait pour objectif d'induire une réduction adaptative de l'amplitude des saccades vers la droite et vers la gauche, grâce au paradigme de « double-saut de cible » (McLaughlin, 1967). L'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires était réalisée au cours de sessions séparées par au moins un jour sauf pour un patient pour lequel les deux sessions ont été enregistrées au cours d'une même journée (matin et après-midi). L'ordre des sessions était contrebalancé pour les patients et pour les sujets contrôles.

Chaque session est composée de 5 phases. Dans la phase dite de pré-test, les paramètres de base des saccades des sujets (témoins ou patients) étaient mesurés. Au cours de la phase d'adaptation, le paradigme de double-saut de cible était employé afin d'induire une adaptation saccadique. La rétention de l'adaptation était évaluée lors d'une première phase de post-test (post-test 1). Après une pause de 10 à 15 minutes, les sujets étaient désadaptés (phase de désadaptation) et l'effet de cette désadaptation était testé lors d'une deuxième phase de post-test (post-test 2). Le but de la phase de désadaptation était double : il permettait d'évaluer les capacités de désadaptation des patients et également de ramener le gain saccadique proche de sa valeur initiale en vue de la prochaine session. Les mouvements oculaires n'étaient pas enregistrés au cours de la phase de désadaptation afin de limiter la pénibilité liée au port du casque de l'oculomètre. Pour chaque session, les phases de pré- et de post-tests étaient identiques en termes de stimuli présentés et étaient composés d'un seul bloc de 24 essais (12 saccades vers la gauche et 12 saccades vers la droite). La durée inter-essai était définie à 1500 ms pour toutes les phases du protocole. Un patient du groupe SCA a effectué partiellement les sessions expérimentales, en s'arrêtant après le premier post-test (post-test 1). Ainsi les données de post-test 2 de ce patient sont manquantes.

Sessions pour les saccades réactives

Phases d'adaptation et de désadaptation

Pour la phase d'adaptation, les sujets avaient pour consigne de regarder un point de fixation localisé au centre de l'écran et présenté pendant une durée de 1300, 1500 ou 1700 ms (Figure 1, haut). L'extinction du point de fixation était accompagnée de l'apparition simultanée d'une cible périphérique présentée à 8° sur le méridien horizontal à droite ou à gauche du point de fixation. Les sujets avaient pour consigne de réaliser une saccade la plus rapide et précise possible vers cette nouvelle cible. Lors de la phase d'adaptation, quand la saccade en direction de la cible était détectée (seuil de vitesse : 70-90°/sec), la cible était déplacée en direction du

centre de l'écran (paradigme de double-saut de cible). Pour les 3 premiers blocs de cette phase (a25, b25 et c25), le saut intra-saccadique représentait 25% de l'excentricité initiale de la cible (c'est-à-dire que la cible déplacée se trouvait à $\pm 6^\circ$). Pour les deux blocs suivants (d40 et e40), ce saut correspondait à 40% de l'excentricité de la cible (la cible déplacée se trouvait alors à $\pm 4,8^\circ$). La cible déplacée était éteinte 800 ms plus tard et un signal sonore retentissait 500 ms après afin d'indiquer aux sujets de reporter leur regard vers le centre de l'écran en préparation de l'essai suivant. Chaque bloc d'adaptation était composé de 48 essais, 24 essais avec une cible présentée à $+8^\circ$ (droite) et 24 essais avec une cible présentée à -8° (gauche) dans un ordre aléatoire.

La phase de désadaptation contenait le même nombre d'essais que la phase d'adaptation mais ceux-ci étaient répartis dans 4 blocs de 60 essais chacun (30 saccades à droite et 30 saccades à gauche). Contrairement à la phase d'adaptation, la cible ne sautait pas lors des saccades mais demeurait à $\pm 8^\circ$ pour toute la durée de l'essai.

Phases pré- et post-test

Les essais des phases de pré-test, post-test 1 et post-test 2 (Figure 1, bas) commençaient de façon similaire aux essais d'adaptation mais pour éviter tout rétrocontrôle visuel à la fin de la saccade, la cible périphérique disparaissait dès le début de la saccade (seuil de vitesse fixé à 70-90°/sec). Cinq cents millisecondes plus tard, un signal sonore indiquait au sujet de diriger leur regard en direction du centre de l'écran afin de se préparer à l'essai suivant.

Sessions pour les saccades volontaires

Phases d'adaptation et de désadaptation

La scène visuelle utilisée lors des phases d'adaptation et de désadaptation était composée de 5 cibles (Figure 1, haut), dont le point de fixation entouré par un cercle. Par exemple, pour un essai vers la droite (la scène visuelle utilisée pour les essais vers la gauche étant l'image en miroir par rapport au méridien vertical), le point de fixation était présenté 4° au-dessus du méridien horizontal, mais à une position horizontale de 8° vers la gauche par rapport méridien vertical. Juste en dessous de ce point de fixation, au niveau du méridien horizontal, se trouvait une première cible. Puis trois autres cibles étaient disposées à 0° , $+8^\circ$ et $+16^\circ$ sur le méridien horizontal. Au début d'un essai, les sujets devaient regarder le point de fixation. Après la disparition du cercle autour de ce point (signal de départ), les sujets produisaient à leur rythme une première saccade verticale puis 3 saccades horizontales. Lors de la détection de chaque saccade horizontale (seuil de vitesse : 90-150°/sec), la scène visuelle entière était déplacée

horizontalement. Le saut de scène visuelle était de 25% de l'excentricité initiale de la cible pour les 3 premiers blocs d'adaptation (a25, b25 et c25) et de 40% pour les deux derniers blocs d'adaptation (d40 et e40). Chaque bloc d'adaptation était composé de 16 essais, contenant chacun 3 saccades horizontales. Au total donc, 48 saccades volontaires étaient réalisées dans chaque bloc (comme dans la session de saccades réactives) : 24 saccades vers la droite et 24 vers la gauche.

Le seuil de vitesse de détection des saccades volontaires est supérieur à celui de détection des saccades réactives. Ceci s'explique par le fait que, suite à un saut de la scène visuelle, une saccade de correction pouvait se produire avec une vitesse pouvant aller jusqu'à 90°/sec. Afin que cette saccade de correction ne déclenche pas elle-même un nouveau saut de la scène visuelle, ce qui aurait réduit l'efficacité du protocole, le seuil de déclenchement a été augmenté au-delà de cette valeur.

Lors de la phase de désadaptation, la même scène visuelle que celle de la phase d'adaptation était utilisée. Cette phase contenait 4 blocs de 20 essais chacun (avec 3 saccades horizontales par bloc). Afin d'induire une désadaptation, la scène visuelle ne sautait jamais mais demeurait stationnaire pour la durée entière des essais.

Phases pré- et post-test

Pour les phases pré-test, post-test 1 et post-test 2 de la session des saccades volontaires, la scène visuelle était composée de seulement 3 points, dont le point de fixation entouré par un cercle (Figure 1, bas). Le point de fixation (PF) était situé 4° au-dessus du centre de l'écran, la première cible était positionnée au centre de l'écran et la deuxième cible située à 8° sur un méridien horizontal à droite ou à gauche de la précédente. Au début d'un essai, les sujets devaient regarder le point de fixation. La disparition du cercle entourant le point de fixation correspondait au signal de départ. Les sujets devaient alors produire à leur propre rythme, une saccade verticale en direction de la cible située directement en-dessous du point de fixation puis une saccade horizontale en direction de la deuxième cible ($\pm 8^\circ$). Quand cette saccade horizontale était détectée (seuil de vitesse : 90-150°/sec), les 3 cibles disparaissaient afin d'éviter tout rétrocontrôle visuel post-saccadique.

Afin de renforcer le mode volontaire de déclenchement des saccades (phases adaptation/désadaptation, pré- et post-test), les sujets devaient identifier des lettres (E normal ou tronqué) présentées au sein des cibles et en rapporter le nombre en utilisant une boîte à bouton à la fin de chaque essai. Sans autre instruction sur la vitesse de réalisation de

l'exploration des cibles, le cadencement des saccades était donc purement dicté par la réalisation de cette tâche perceptive simple.

Analyses des données

Les paramètres des saccades

Les mouvements des deux yeux étaient analysés en différé à l'aide d'un programme développé dans l'environnement de Matlab v.7.1 (Mathworks, MA., U.S.A.). La position et le temps de début et de fin des saccades étaient détectés sur la base d'un seuil de vitesse de 50°/sec et ces données étaient extraites de la moyenne des deux yeux (« œil cyclopéen »).

Afin d'identifier les paramètres saccadiques de base de chaque sujet témoin et de chaque patient, les valeurs moyennes de latence, de gain, de durée et de pic de vitesse étaient calculées séparément pour les saccades gauches et droites réalisées lors de la phase de pré-test. La latence des saccades réactives correspondait au temps entre la présentation de la cible et le début de la saccade. Pour les saccades volontaires, la latence de la saccade horizontale était définie comme le temps de fixation du point central après la saccade verticale. Le gain des saccades était obtenu en effectuant le rapport entre l'amplitude de la saccade horizontale et l'erreur rétinienne, cette dernière représentant la différence entre la position de la cible et la position des yeux avant la saccade. La durée des saccades était calculée comme la différence entre leur temps de fin et de début. Le pic de vitesse correspondait à la valeur maximale du profil de vitesse.

Les valeurs moyennes de gain étaient calculées séparément pour les saccades vers la droite et vers la gauche pour le bloc de pré-test, les 5 blocs d'adaptation, le bloc de post-test 1 et le bloc de post-test 2. Pour chaque bloc, les saccades avec un gain hors de l'intervalle [moyenne ± 3 écart-type] étaient exclues de la suite des analyses. Les changements de gain induits grâce au paradigme de double-saut de cible étaient calculés pour les saccades des 5 blocs d'adaptation et du bloc de post-test grâce à la formule suivante :

$$\text{Changement de gain (Saccaden)} = \frac{\text{Gain (Saccaden)} - \text{Gain moyen prétest}}{\text{Gain moyen prétest}}$$

La rétention d'adaptation est déterminée comme étant le changement de gain moyen lors du premier post-test (post1) par rapport au pré-test. Le taux de désadaptation est défini comme le changement de gain moyen lors du post-test 2 par rapport au post-test 1.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel STATISTICA 9. Pour les sujets témoins, l'absence de différence significative entre les données pour les saccades vers la droite et vers la gauche (performances en pré-test et changement de gain pendant les autres phases) a permis de faire la suite des analyses sur les valeurs moyennées entre les deux directions. Pour les patients, les saccades étaient classifiées en saccades ipsilésionnelles ou saccades controlésionnelles selon leur direction par rapport au côté de la lésion. Afin de pouvoir comparer patients et sujets contrôles, des analyses séparées ont été effectuées pour les saccades ipsilésionnelles et controlésionnelles des patients avec les valeurs groupées des deux directions de saccades des sujets contrôles.

Les paramètres des saccades des patients en pré-test sont comparés pour les saccades ipsilésionnelles et controlésionnelles avec ceux des sujets contrôles à l'aide de tests de t non-appariés. Trois paramètres ont servi pour l'étude de l'adaptation: le changement de gain lors des blocs d'adaptation par rapport au pré-test (mise en place de l'adaptation), le changement de gain en post1 par rapport au pré-test (rétention d'adaptation) et le changement de gain en post 2 par rapport au post1 (niveau de désadaptation). Pour voir s'il y avait une influence du côté lésé sur le développement de l'adaptation, nous avons soumis le changement de gain à des ANOVAs à mesures répétées, séparément pour les 3 groupes de patients et les deux types de saccades adaptées, avec les facteurs blocs (pré-test, a25, ..., e40) et direction de saccades (ipsilésionnelles vs controlésionnelles). Les différences de développement d'adaptation entre sujets contrôles et patients sont analysées avec des ANOVAs, séparément pour les saccades ipsilésionnelles et controlésionnelles des patients et pour les deux catégories de saccades, avec les facteurs blocs (pré, a25, ..., e40) et groupe (PICA vs SCA vs Wallenberg vs témoins). Enfin, des ANOVAs avec le facteur groupe (PICA vs SCA vs Wallenberg vs témoins) ont été effectuées sur la rétention d'adaptation et le niveau d'adaptation, séparément pour les 2 types de saccades adaptées et les 2 directions de saccades des patients (ipsilésionnelles et controlésionnelles). Les ANOVAs significatives étaient suivies de tests post-hoc LSD Fisher. Le seuil de significativité était établi à $p \leq 0,05$.

Résultats

Les paramètres saccadiques de base sont partiellement modifiés par les lésions cérébelleuses

Les données de base (pré-test) des patients et des sujets témoins sont présentées dans le Tableau 2 pour les saccades réactives et dans le Tableau 3 pour les saccades volontaires. Les latences des patients ne diffèrent pas de celles des sujets témoins (test t non-appariés, $p > 0,05$). Les patients du groupe Wallenberg ont des saccades réactives ipsilésionnelles légèrement hypermétriques, montrant un gain significativement plus grand que celui des sujets témoins (test t, $p < 0,05$) et d'autre part les saccades volontaires ipsilésionnelles sont nettement hypermétriques, mais dans ce cas la différence avec les témoins n'est pas significative ($p = 0,20$). Les saccades réactives des patients SCA sont légèrement plus grandes que celles des sujets témoins (significatif seulement pour les saccades ipsilésionnelles, $p < 0,05$). Seuls les patients du groupe PICA ont des saccades volontaires controlésionnelles significativement plus hypométriques par rapport à celles du groupe contrôle ($p < 0,05$).

Tableau 2 : Caractéristiques de base des saccades réactives en pré-test. Les valeurs moyennes et les écart-types ont été calculés séparément pour les saccades ipsilésionnelles et controlésionnelles des patients

Réactives	Témoins	Patients SCA		Patients PICA		Wallenberg	
		<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>	<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>	<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>
Latences (ms)	247 ±79	192 ±34	208 ±59	238 ±54	257 ±59	261 ±65	254 ±81
Gain	0,88 ±0,02	0,96 ±0,01	0,94 ±0,08	0,83 ± 0,06	0,82 ± 0,08	1,03 ±0,17	0,89 ±0,08
Durée (ms)	41 ±4,3	39 ± 7,5	40 ±7,2	43 ±4,3	43 ±7	54 ±15,9	46 ±16,6
Vitesse (°/sec)	243 ±19	310 ±67	306 ±52	245 ±73	246 ±70	268 ±29	279 ±17

La durée des saccades ne diffère pas en moyenne pour les 3 types de patients par rapport aux sujets contrôles. Les saccades controlésionnelles (réactives et volontaires) des patients du groupe Wallenberg sont plus rapides que celles du groupe témoin ($p < 0,05$). L'augmentation de vitesse des saccades réactives des patients SCA est en accord avec un gain plus grand de ces saccades par rapport à celles des sujets contrôles ($p < 0,05$).

Tableau 3 : Caractéristiques de base des saccades volontaires en pré-test. Les valeurs moyennes et les écart-types ont été calculées séparément pour les saccades ipsilésionnelles et controlésionnelles des patients

Volontaires	Témoins	Patients SCA		Patients PICA		Wallenberg	
		<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>	<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>	<i>Ipsi-</i>	<i>Contro-</i>
Latences (ms)	438 ±157	570 ±120	560 ±154	522 ±132	504 ±185	485 ±114	513 ±199
Gain	0,94 ±0,05	0,90 ±0,09	0,94 ±0,04	0,89 ± 0,04	0,86 ±0,05	1,14 ±0,35	0,89 ±0,06
Durée (ms)	42 ±4,2	43 ±7,1	43 ±6,7	46 ±11,0	49 ±17,0	63 ± 22,5	50 ±16,6
Vitesse (°/sec)	249 ±17	289 ±94	278 ±88	268 ±60	249 ±67	269 ±70	293 ±25

En conclusion de cette première partie, il apparaît que les latences et les durées des saccades réactives et volontaires sont préservées chez les patients. Seuls le gain et la vitesse des saccades sont modérément affectées par les lésions des patients. Concernant la reproductibilité des mesures, on note une fréquente augmentation de la variabilité du gain, de la durée et de la vitesse chez les patients par rapport aux témoins.

Les effets des lésions cérébelleuses sur l'adaptation saccadique

Développement de l'adaptation

Pour les deux catégories de saccades testées et les saccades dans les deux directions, l'adaptation n'est pas abolie pour les patients (Figure 2). En effet pour les trois groupes de patients, des diminutions progressives de gain sont mises en évidence tout au long de la phase d'adaptation (effet facteur bloc : $F[5,15]>17,2$; $p<10^{-5}$). Par contre, pour les patients Wallenberg, la diminution d'amplitude des saccades réactives ipsilésionnelles est significativement moins importante pour les trois derniers blocs d'adaptation que celle des saccades réactives controlésionnelles (interaction facteurs « bloc » et « direction de saccades » : $F[3,132]=3,1$; $p<0,04$ - test post-hoc LSD Fisher, $p<0,01$)

La comparaison de la mise en place de l'adaptation entre contrôles et patients montre un effet du facteur « groupe » sur le changement de gain au cours de la phase d'adaptation. L'effet de ce facteur est important sur les changements de gain des saccades réactives ipsilésionnelles et des saccades volontaires ($F[3,132]>13,2$; $p<10^{-6}$) alors qu'il est faible pour les modifications des saccades réactives controlésionnelles ($F[3,132]=3,1$; $p<0,04$). Ce faible effet du facteur « groupe » pour les saccades réactives controlésionnelles s'explique par une diminution quasi-identique de gain pour les témoins et les patients (Figure 2B), combinée à une tendance à une plus forte adaptation pour les patients avec lésion de type SCA.

Les **patients SCA** sont ceux qui présentent le moins de différence lors du développement de l'adaptation par rapport au groupe contrôle. Seul le changement de gain des saccades volontaires en fin de la phase d'adaptation (bloc e40) est moins important que pour les sujets contrôles (Figure 2C ; $p < 0,001$). De même, pour les saccades volontaires controlésionnelles (Figure 2D), les changements induits au cours du premier bloc d'adaptation sont légèrement moins importants que pour les contrôles ($p < 0,05$).

Les **patients PICA** montrent des changements de gain qui diffèrent par rapport aux contrôles uniquement en tout début de la phase d'adaptation (tous les blocs a25, sauf pour les saccades réactives controlésionnelles). De même, leur gain diminue moins par rapport aux témoins au cours des blocs b25 pour les saccades réactives ipsilésionnelles et les saccades volontaires controlésionnelles (Figure 2A et 2D ; $p < 0,05$). En dépit de cette mise en place plus lente des changements de gain en début de phase d'adaptation, les modifications atteintes en fin de phase sont strictement similaires à celles des contrôles.

Pour les **patients Wallenberg**, les changements de gain induits tout au long de la phase d'adaptation des saccades réactives et volontaires ipsilésionnelles sont largement inférieurs à ceux des sujets contrôles (Figure 2A et 2C ; test post-hoc LSD Fisher, $p < 0,05$). De plus chez ces patients, l'adaptation des saccades volontaires controlésionnelles (Figure 2D) se développe plus lentement que chez les contrôles (blocs a25, b25, c25 et d40 ; $p < 0,05$) mais parvient à un niveau comparable lors du dernier bloc d'adaptation.

En résumé, les patients présentent des différences par rapport aux contrôles lors de la mise en place de l'adaptation qui varient en fonction du type de lésion. Les patients SCA montrent uniquement un faible changement de gain lors du dernier bloc d'adaptation des saccades volontaires ipsilésionnelles. Les patients PICA ont une phase d'adaptation qui commence avec une faible diminution d'amplitude mais les modifications atteintes à la fin de cette phase sont similaires à celles des contrôles. Les patients présentant le plus de déficits par rapport aux témoins sont les patients avec un syndrome de Wallenberg car pour toutes les saccades (sauf réactives controlésionnelles), les changements d'amplitude se développent plus lentement et dans une moindre mesure par rapport au groupe contrôle.

Rétention de l'adaptation

Mesurer les effets consécutif de l'adaptation (ou rétention) permet de mettre en évidence si les modifications induites au cours de la phase d'adaptation sont maintenues malgré la disparition de l'erreur post-saccadique (Figure 3). L'absence d'effet « groupe » pour les

saccades réactives et volontaires controlésionnelles suggère que les effets consécutifs de l'adaptation de ces saccades sont similaires entre les 3 groupes de patients et les sujets contrôles ($F[1,32]<1,32$; $p>0,29$). Inversement, la rétention d'adaptation est modulée par ce même facteur « groupe » pour les saccades réactives et volontaires ipsilésionnelles ($F[3,22]>3,5$; $p<0,05$).

Les **patients SCA** ont des changements de gain en post-test pour les saccades volontaires ipsilésionnelles moindre par rapport aux sujets contrôles (Figure 3B ; test post-hoc LSD Fisher, $p<0,05$). En effet, la rétention d'adaptation des saccades volontaires pour les contrôles est de $15,4 \pm 1,6\%$, alors qu'elle est seulement de $8,1 \pm 1,6\%$ pour les saccades volontaires ipsilésionnelles des patients SCA.

Les **patients PICA** ont une rétention d'adaptation similaire à celle des sujets contrôles pour les deux types de saccades adaptées et les deux directions de saccades ($p>0,08$).

Les **patients Wallenberg** ont une rétention d'adaptation des saccades réactives ipsilésionnelles de $7 \pm 2,6\%$ contre $20,7 \pm 1,8\%$ pour les sujets contrôles (Figure 3A ; test post-hoc LSD Fisher, $p<0,001$). De façon similaire, le gain des saccades volontaires ipsilésionnelles est diminué de seulement $6,6 \pm 3,4\%$ en post-test par rapport au pré-test pour ces patients (différence significative par rapport aux contrôles : $p<0,01$).

En conclusion, la rétention d'adaptation des saccades volontaires ipsilésionnelles est affectée pour les patients SCA. Pour les patients Wallenberg, cette rétention est inférieure à celle des contrôles à la fois pour les saccades ipsilésionnelles volontaires mais également réactives. Les patients PICA ont une rétention similaire à celle des contrôles.

Désadaptation

Après le premier bloc de post-test (post-test 1), les sujets ont réalisé une session de désadaptation. Le niveau de désadaptation atteint était évalué en calculant le changement de gain du post-test suivant cette désadaptation (post-test 2) par rapport au post-test 1 (Figure 4). Des différences de désadaptation pour les patients par rapport aux sujets contrôles peuvent alors avoir deux causes. La première est un déficit des patients lors de la désadaptation et/ou lors de la rétention de cette désadaptation. La deuxième est un déficit d'adaptation elle-même, ainsi de faibles modifications de gain sont nécessaires après le post-test 1 pour ramener le gain à sa valeur initiale lors de la désadaptation.

Après la désadaptation, le gain des sujets témoins a ré-augmenté par rapport au post-test 1 de $18,2 \pm 3,2\%$ pour les saccades réactives (Figure 4A) et de $10,7 \pm 1,6\%$ pour les saccades

volontaires (Figure 4B). Quatre ANOVAs avec le facteur « groupe » ont permis de comparer les différences de désadaptation entre contrôles et patients. Le facteur « groupe » a un effet sur le taux de désadaptation uniquement pour les saccades réactives, ipsilésionnelles et controlésionnelles (Figure 4A – $F[3,21]>3,1$; $p=0,05$) mais pas pour les saccades volontaires (Figure 4B – $F[3,21]<2,3$; $p>0,11$).

Seuls 3 **patients SCA** ont effectué la phase de désadaptation. Pour ces patients, les changements de gain atteints à la suite de cette phase sont similaires à ceux des sujets contrôles ($p>0,34$).

Les **patients PICA** présentent des changements de gain après désadaptation des saccades réactives ipsilésionnelles significativement inférieurs à ceux des témoins (Figure 4A ; test post-hoc LSD Fisher, $p<0,05$).

Les **patients Wallenberg** ont des saccades réactives ipsilésionnelles et controlésionnelles moins désadaptées que celles des témoins (Figure 4A ; test post-hoc LSD Fisher, $p<0,01$). Notons en plus que le gain des saccades volontaires ipsilésionnelles des patients Wallenberg a légèrement diminué après désadaptation, alors qu'on s'attendait à une augmentation de gain (Figure 4B). Un test de Dunnett, permettant de comparer spécifiquement les données de différents groupes à un groupe contrôle, montre que ce taux de désadaptation négatif ($-0,7 \pm 6,0\%$) est significativement différent du taux de désadaptation des contrôles ($10,7 \pm 1,6\%$ – $p<0,05$).

Les déficits de désadaptation pour les saccades ipsilésionnelles des patients Wallenberg pourraient s'expliquer par le fait que ces saccades ont été faiblement adaptées. Les saccades réactives ipsilésionnelles des patients PICA et controlésionnelles des patients Wallenberg sont moins modifiées suite à la désadaptation que celles des contrôles, alors qu'elles avaient atteint le même niveau d'adaptation que les sujets contrôles en post-adaptation.

Discussion

L'objectif de cette étude était de mieux comprendre le rôle du cervelet dans les processus de plasticité saccadique. L'adaptation des saccades réactives et volontaires est affectée différemment entre les 3 groupes de patients cérébelleux. Les capacités adaptatives des saccades ipsilésionnelles sont plus affectées que celles des saccades controlésionnelles. Les patients avec lésion du cervelet supérieur (groupe **SCA**) ont des déficits d'adaptation se limitant aux seules saccades volontaires ipsilésionnelles (fin d'adaptation et rétention). Les

patients avec des lésions touchant le territoire vasculaire de la **PICA** s'adaptent moins vite (saccades réactives ipsilésionnelles, saccades volontaires) mais atteignent les mêmes niveaux de modification en fin d'adaptation et en post-adaptation que les contrôles. La désadaptation des saccades réactives ipsilésionnelles pour ces patients est moindre par rapport à celle des sujets témoins. Les patients avec un syndrome de **Wallenberg** présentent les déficits les plus importants. Les changements induits au cours de l'adaptation sont lents et inférieurs à ceux des contrôles. La rétention d'adaptation des saccades réactives et volontaires ipsilésionnelles est moindre par rapport aux contrôles, résultant en une désadaptation inefficace car non nécessaire pour ces saccades.

Lésions et paramètres des saccades

Dans cette étude, les 5 patients Wallenberg ont des saccades ipsilésionnelles qui tendent à être hypermétriques, sans hypométrie significative des saccades controlésionnelles. Une des composantes du syndrome de Wallenberg est la latéropulsion saccadique caractérisée par une hypométrie des saccades controlésionnelles, une hypermétrie des saccades ipsilésionnelles et une déviation ipsilésionnelle des saccades verticales (Helmchen et al., 1994; Kommerell et Hoyt, 1973; Tiliakete et al., 2006). L'hypermétrie des saccades ipsilésionnelles observée chez nos patients pourrait être en lien avec ce syndrome de latéropulsion saccadique. L'absence d'hypométrie des saccades controlésionnelles peut être due à une variabilité de la taille et/ou de la localisation précise des lésions. Dans le syndrome de Wallenberg, la latéropulsion saccadique est attribuée à une lésion de la voie olivo-cérébelleuse innervant le vermis oculomoteur et le noyau fastigial (Goffart et Pelisson, 1998; Helmchen et al., 1994; Pelisson et al., 2003; Robinson et al., 1993; Straube et al., 1994; Straube et al., 2009; Waespe et Baumgartner, 1992). Puisque ces patients présentent une dysmétrie des saccades réactives et volontaires, il semble que la zone fonctionnellement lésée soit impliquée dans le contrôle de la précision des deux catégories de saccades. Chez le singe, l'enregistrement de cellules de Purkinje du vermis oculomoteur a permis de montrer que cette structure contribuerait de façon similaire lors de la production de différents types de saccades (réactives, expresses, mémorisées, d'exploration – Kojima et al., 2010). De plus, une étude en IRMf montre que le vermis oculomoteur chez l'homme est effectivement activé lors de la production de saccades volontaires et de saccades réactives (Schraa-Tam et al., 2009).

Les patients SCA et PICA de cette étude n'ont pas d'atteinte du vermis oculomoteur. Pourtant les patients SCA ont tendance à avoir des saccades réactives hypermétriques et plus

rapides que celles des sujets témoins. A l'inverse, les patients PICA démontrent une hypométrie des saccades volontaires controlatérales par rapport aux contrôles. Quelques études ont montré l'implication de structures cérébelleuses autres que le vermis oculomoteur et que la région fastigiale oculomotrice dans le contrôle des saccades réactives (Dieterich et al., 2000; Hayakawa et al., 2002; Mano et al., 1991; Panouilleres et al., *in press*; Ron et Robinson, 1973; Schraa-Tam et al., 2009). De plus, deux études en IRMf (Hayakawa et al., 2002; Schraa-Tam et al., 2009) montrent que des régions cérébelleuses non vermiennes joueraient un rôle lors de la production de saccades réactives et volontaires. Le lobule VI bilatéral et le lobule Crus I gauche serait activé lors de la production de saccades réactives bilatérales. A l'inverse seul le lobule VI de l'hémisphère cérébelleux droit serait impliqué lors de la production de saccades volontaires. Ces lobules sont situés au dessus de la fissure horizontale et sont vascularisés par la SCA (Schmahmann et al., 2000; Tatu et al., 1996; Timmann et al., 2009). En plus de ces données d'IRMf, nos données indiquent que la partie du cervelet vascularisée par la SCA est impliquée dans le contrôle des saccades réactives et que la partie située dans le territoire vasculaire de la PICA (partie inféro-postérieure à la fissure horizontale) joue plutôt un rôle dans le contrôle des saccades volontaires.

Ainsi, le cervelet médian serait impliqué dans le contrôle de la métrique des deux catégories de saccades alors qu'au niveau des hémisphères cérébelleux, des zones différentes seraient impliquées pour les saccades réactives et pour les saccades volontaires.

Comparaison de nos résultats sur l'adaptation avec les études lésionnelles précédentes

Différentes études ont mis en évidence l'implication des lobules VI-VII du vermis cérébelleux et de la partie caudale du noyau fastigial dans les mécanismes d'adaptation des saccades réactives. Chez le singe, des études de lésions ont montré l'importance de la région vermienne dans la plasticité saccadique (Barash et al., 1999; Optican and Robinson, 1980; Takagi et al., 1998). Chez l'homme, quatre études ont testé l'adaptation saccadique chez des patients avec des lésions de structures cérébelleuses (Choi et al., 2008; Golla et al., 2008; Straube et al., 2001; Waespe and Baumgartner, 1992). La conclusion générale de ces études est que les mécanismes adaptatifs chez l'homme comme chez le singe sont sous le contrôle du cervelet. Golla et al (2008) mettent en évidence que, pour les deux patients dont les lésions du cervelet n'affectaient pas la région vermienne, l'adaptation de leurs saccades réactives était préservée. Inversement, les patients présentant des lésions touchant le vermis oculomoteur avaient une adaptation inférieure à celle des sujets contrôles. En accord avec cette précédente

étude, l'absence de lésion du vermis oculomoteur chez nos patients PICA et SCA est associée à une adaptation des saccades réactives globalement similaire aux sujets contrôles.

Les effets des infarctus latéro-bulbaires sur l'adaptation saccadique sont plus controversés. En effet, alors que Waespe et Baumgartner (1992) montrent que les capacités adaptatives des patients Wallenberg sont inférieures à celles des sujets témoins, Choi et al (2008) mettent en avant une adaptation similaire entre patients Wallenberg et contrôles. Tout comme Waespe et Baumgartner (1992), nos patients ont une adaptation des saccades réactives ipsilésionnelles déficitaire par rapport aux contrôles. Comment peut-on interpréter l'apparente contradiction de ces deux études ? Les différences d'adaptation entre leurs patients d'une part et ceux de Waespe et Baumgartner (1992) et des nôtres d'autre part pourraient s'expliquer par une différence des sites lésés. Un indice fonctionnel de cette différence des territoires atteints est fourni par la mesure de la dysmétrie en pré-adaptation. En effet, les patients Wallenberg de la présente étude et de celle de Waespe et Baumgartner (1992) ont des saccades ipsilésionnelles hypermétriques et des saccades controlésionnelles qui ont tendance à être hypométriques. Les patients Wallenberg avec la plus forte latéropulsion saccadique sont ceux présentant le plus de déficit au niveau adaptatif (Waespe et Baumgartner, 1992). Inversement, les patients de Choi et al (2008) n'ont qu'une faible hypométrie des saccades controlésionnelles, associée à une adaptation normale. La quasi-absence de latéropulsion saccadique ainsi que l'absence de déficit adaptatif pourrait refléter une atteinte limitée de la voie olivo-cérébelleuse chez les patients de Choi et al (2008).

Voie de transmission du signal d'erreur induisant l'adaptation

Le syndrome de Wallenberg proviendrait d'une atteinte de la voie olivo-cérébelleuse et serait fonctionnellement identique à une atteinte du noyau fastigial ipsilatéral (voir ci-dessus). Ainsi, les déficits adaptatifs sévères observés chez les patients Wallenberg illustrent à nouveau le rôle majeur du cervelet médio-postérieur dans la plasticité saccadique. Ces patients présentent une moins bonne adaptation de leurs saccades ipsilésionnelles réactives et volontaires par rapport aux contrôles. Ceci se traduit par une mise en place lente de l'adaptation, ce qui se répercute sur la rétention d'adaptation et la désadaptation pour lesquelles on observe seulement de faibles modifications de gain. Parce que les lésions latéro-bulbaires affectent la mise en place de l'adaptation saccadique, on peut émettre l'hypothèse que la voie olivo-cérébelleuse serait impliquée dans la transmission d'un signal nécessaire au développement de l'adaptation. Quel pourrait être l'origine de ce signal adaptatif ? Chez le singe, des études utilisant la stimulation électrique des couches profondes du colliculus

supérieur suggèrent qu'un signal d'erreur permettant d'induire l'adaptation saccadique serait produit à ce niveau (Kaku et al., 2009; Kojima et al., 2007; Soetedjo et al., 2009b). En effet, la stimulation répétée des couches profondes du colliculus supérieur ~60-80ms après la saccade peut induire une modification progressive de l'amplitude de ces saccades (Kaku et al., 2009; Soetedjo et al., 2009a) similaire à une adaptation saccadique induite par le paradigme de double-saut de cibles (Straube et al., 1997). Kaku et al (2009) supposent que le colliculus supérieur pourrait transmettre au vermis oculomoteur un signal adaptatif via l'olive inférieure, en accord avec différents modèles de l'adaptation saccadique (Dean et al., 1994; Fujita, 2005).

Ces données chez le singe ainsi que les déficits d'adaptation pour les patients Wallenberg suggèrent qu'un signal de type adaptatif en provenance du colliculus supérieur serait transmis au vermis par la voie olivo-cérébelleuse. Parce que l'adaptation des deux catégories de saccades est affectée chez ces patients Wallenberg, cette voie olivo-cérébelleuse serait impliquée dans les signaux d'erreur nécessaire à la plasticité oculomotrice des deux catégories de saccades.

Implication de structures cérébelleuses autres que le vermis oculomoteur et le noyau fastigial dans l'adaptation saccadique

Les patients PICA présentent essentiellement des déficits lors de la désadaptation des saccades réactives ipsilésionnelles. Ce faible niveau de désadaptation pourrait s'expliquer de diverses manières. La première explication serait que ces patients ont tendance à moins vite s'adapter que les contrôles, que ce soit en diminution d'amplitude lors de la phase d'adaptation ou en augmentation d'amplitude lors de la phase de désadaptation. La deuxième interprétation serait que ces patients présentent des atteintes empêchant spécifiquement l'adaptation en augmentation d'amplitude. En effet, de nombreuses études indiquent que les adaptations en augmentation et en diminution d'amplitude reposent sur des mécanismes partiellement séparés (Catz et al., 2008; Ethier et al., 2008; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Kojima et al., 2004; Noto et al., 1999; Panouilleres et al., 2009; Panouilleres et al., *in press*; Semmlow et al., 1989; Straube and Deubel, 1995; Zimmermann et Lappe, 2010). Enfin, une dernière explication possible serait que l'adaptation initiale serait retenue trop fortement pour que la phase de désadaptation permette de l'effacer. Ni nos données, ni celles de la littérature ne nous permettent de trancher entre ces 3 interprétations. Toutefois, nos résultats impliquent que les territoires vascularisés par la PICA jouent un rôle dans l'adaptation des saccades réactives mais pas des saccades volontaires.

Les saccades volontaires ipsilésionnelles des patients SCA ont une diminution de gain en fin d'adaptation (~15%) plus faible que les contrôles (~25%). Et la rétention d'adaptation de ces mêmes saccades est de seulement ~8% pour les patients SCA contre ~15% pour les contrôles. Pour ces patients, les déficits se révèlent uniquement en fin d'adaptation et lors de la rétention d'adaptation, suggérant que les structures lésées sont préférentiellement impliquées dans le maintien de l'adaptation des saccades volontaires. L'adaptation du membre supérieur suite à une rotation visuo-motrice a été étudiée chez des patients SCA et PICA (Werner et al., 2010). Les patients SCA ont des déficits majeurs pour la rétention de cette adaptation alors que les patients PICA ont une rétention similaire aux contrôles. Ainsi, aussi bien pour le contrôle de mouvements volontaires du membre supérieur que des yeux, la partie supérieure du cervelet semble jouer un rôle crucial dans la rétention de l'adaptation sensori-motrice.

Les deux groupes de patients présentant une atteinte de territoires vasculaires cérébelleux (PICA et SCA) montrent des déficits d'adaptation saccadique. Comme ces patients n'ont pas d'atteinte vermienne, ceci implique que des territoires cérébelleux autres que le vermis jouent un rôle dans l'adaptation saccadique. Cette possibilité a été évoquée récemment dans une étude TMS du cervelet latéral chez le sujet sain (Panouilleres et al., *in press*). De plus, nos résultats montrent que des territoires vascularisés par la PICA sont spécifiques de l'adaptation des saccades réactives alors que d'autres vascularisés par la SCA sont propres aux modifications adaptatives des saccades volontaires. Cette implication de territoires cérébelleux distincts pour les deux types de saccades avait été mise en évidence dans une étude préliminaire (Alahyane et al., 2008) et apporte un argument neurophysiologique fort à l'hypothèse de mécanismes partiellement séparés pour l'adaptation de ces deux catégories de saccade (Alahyane et al., 2007; Collins et Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Deubel, 1995; Erkelens et Hulleman, 1993; Fujita et al., 2002; Hopp et Fuchs, 2002; Panouilleres et al., 2011; Zimmermann and Lappe, 2009).

En conclusion, cette étude apporte un éclairage nouveau sur le rôle du cervelet dans l'adaptation des saccades oculaires. Les déficits d'adaptation des patients Wallenberg montrent pour la première fois chez l'homme que la voie olivo-cérébelleuse à destination de la région oculomotrice vermienne et/ou fastigiale est impliquée dans le développement de l'adaptation des saccades réactives et volontaires. D'autre part, cette étude montre également que la région inféro-postérieure du cervelet est exclusivement impliquée dans l'adaptation de saccades réactives ipsiversives, alors que la zone supérieure est spécifique de l'adaptation des saccades volontaires ipsiversives. Ainsi le vermis oculomoteur et la région fastigiale sont des

aires communes à la mise en place de l'adaptation des saccades réactives et volontaires, alors qu'au niveau des hémisphères cérébelleux, différentes structures sont spécifiques à chaque catégorie de saccades.

Figures

Les 2 protocoles saccadiques (exemples de saccades vers la droite)

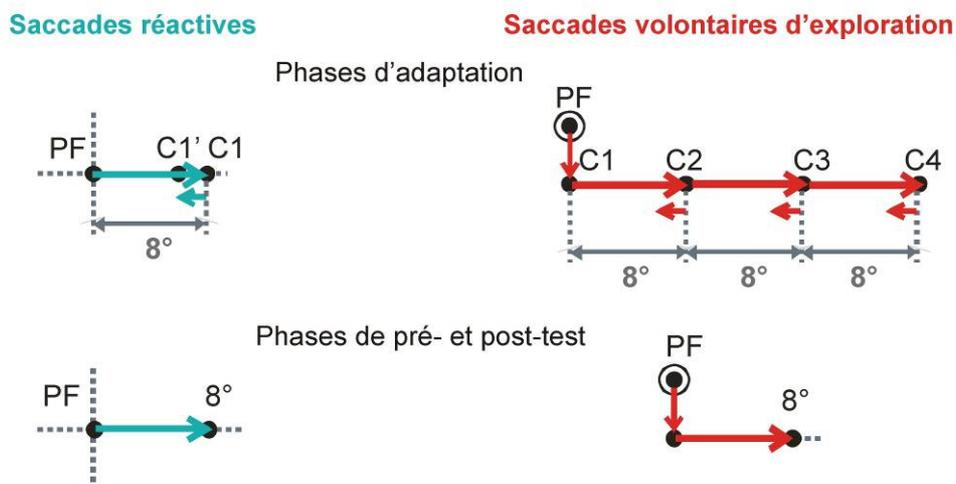


Figure 1 : Protocole de saccades réactives et volontaires pour les phases de pré- et post-tests ainsi que les phases d'adaptation (exemple de saccades vers la droite). Les flèches verticales et horizontales longues indiquent les saccades primaires, alors que les flèches horizontales courtes représentent des saccades de correction pouvant être produites après déplacement de la scène visuelle. Lors des pré- et post-tests, la détection de la saccade horizontale entraîne une extinction de la scène visuelle. A l'inverse, la détection des saccades horizontales pendant les phases d'adaptation entraîne un saut de la scène visuelle.

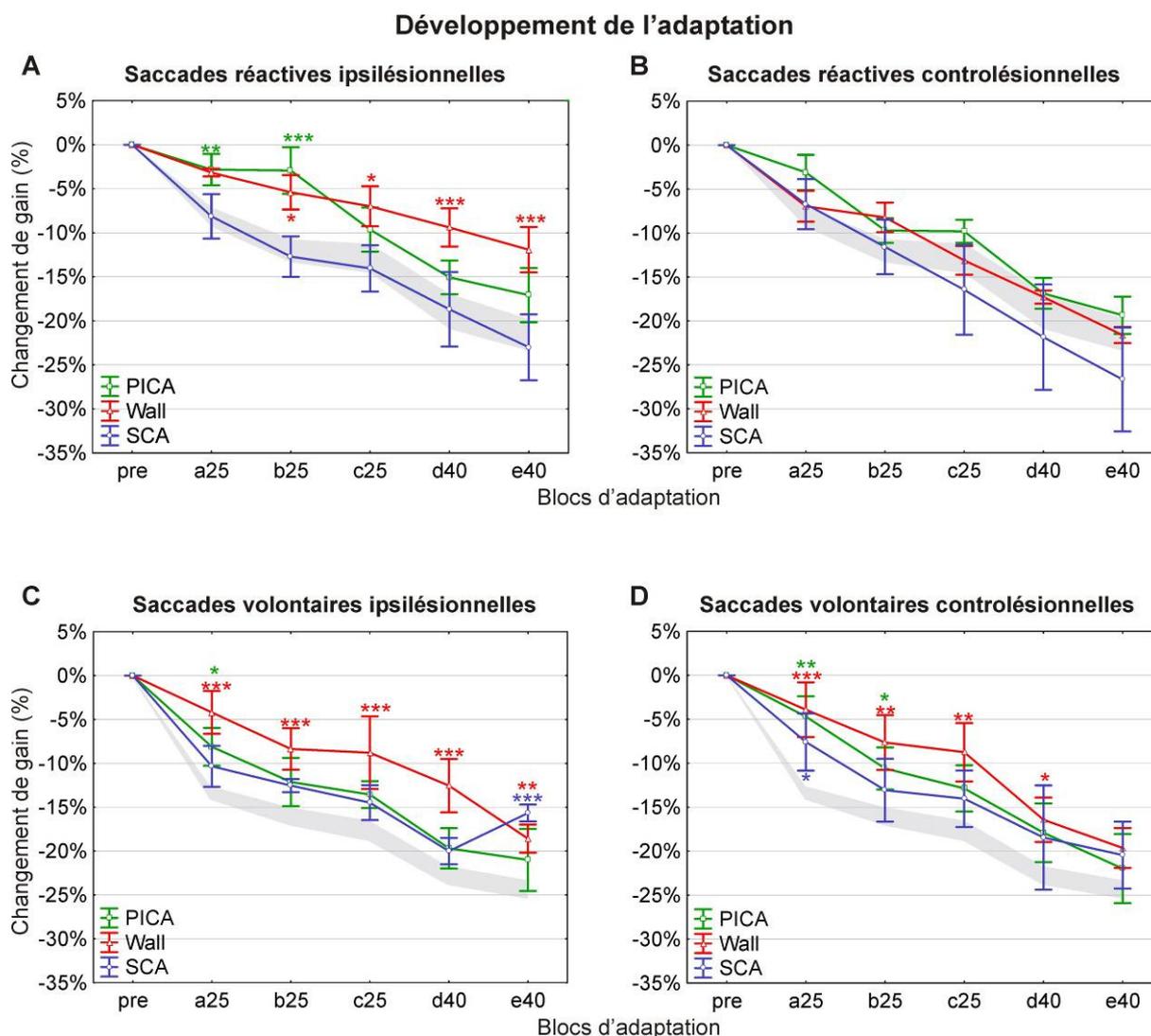


Figure 2 : Développement de l'adaptation induite par le paradigme de double-saut de cible. Le changement de gain en fonction des blocs de pré-test et d'adaptation (a25, b25,..., d40) est représenté pour les saccades réactives ipsilésionnelles (A) et controlésionnelles (B) ainsi que pour les saccades volontaires ipsilésionnelles (C) et controlésionnelles (D). Les changements de gain des patients SCA sont indiqués en violet, ceux des patients PICA en vert et ceux des patients Wallenberg en orange. La zone grisée représente les valeurs moyennes \pm erreur-type du changement de gain pour les sujets contrôles. Les astérisques de couleur indiquent les différences significatives entre patients et sujets contrôles : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$ (test post-hoc LSD Fisher). Les barres d'erreurs correspondent aux erreurs-types.

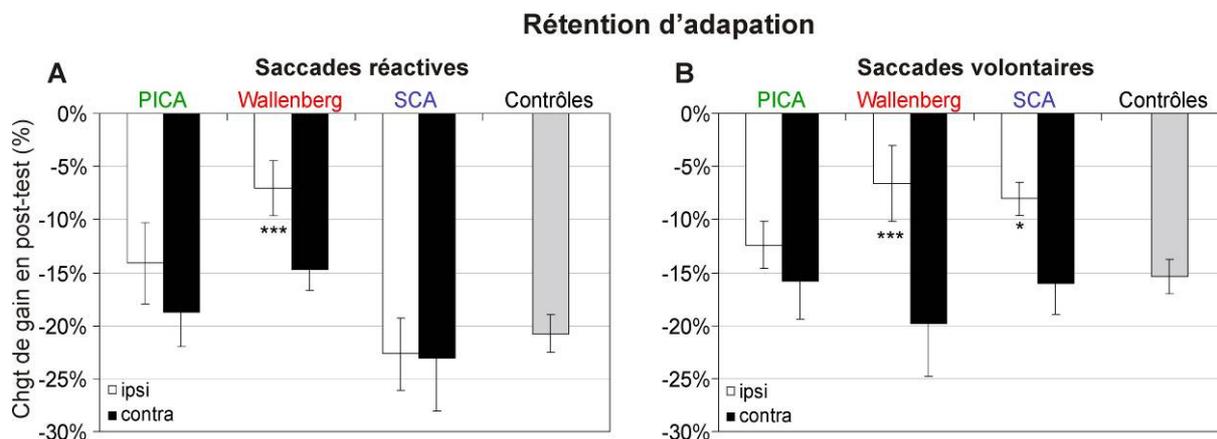


Figure 3 : Rétention d'adaptation des saccades réactives (A) et des saccades volontaires (B). Les changements de gain pour le post-test 1 (après adaptation) calculés par rapport au gain en pré-test sont représentés pour les saccades ipsilésionnelles (en blanc) et controlésionnelles (en noir) des patients et pour les saccades dans les deux directions des contrôles (en gris). Les astérisques de couleur indiquent les différences significatives de rétention entre patients et sujets contrôles : * $p < 0,05$ et *** $p < 0,001$ (test post-hoc LSD Fisher).

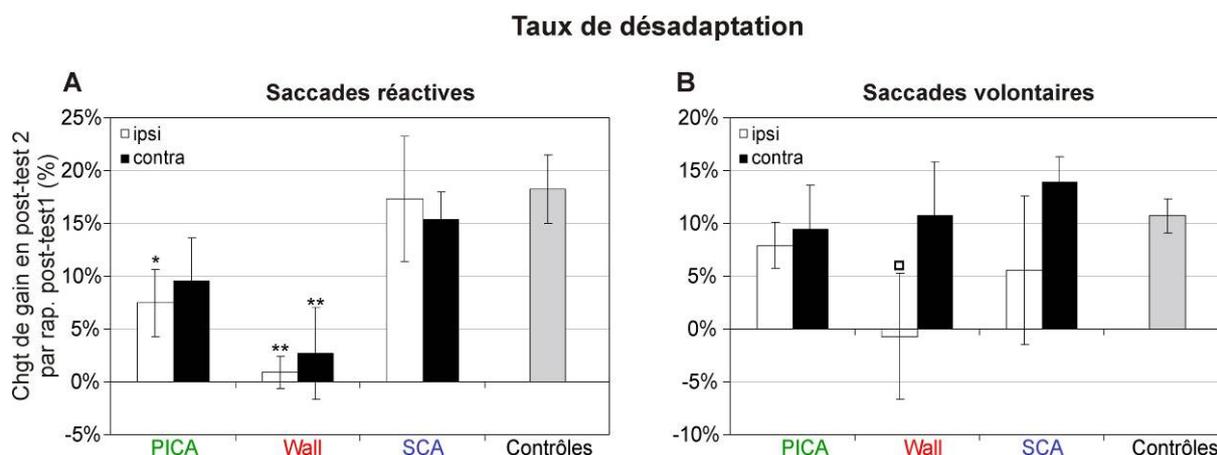


Figure 4 : Taux de désadaptation des saccades réactives (A) et des saccades volontaires (B). Les modifications de gain pour le post-test 2 (après désadaptation) calculées par rapport au gain en post-test 1 (après adaptation) sont représentées pour les saccades ipsilésionnelles (en blanc) et controlésionnelles (en noir) des patients et pour les saccades dans les deux directions des contrôles (en gris). Les astérisques de couleur indiquent les différences significatives de rétention entre patients et sujets contrôles : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ (test post-hoc LSD Fisher). Le carré blanc montre une différence de désadaptation pour les saccades volontaires ipsilésionnelles des patients Wallenberg par rapport aux contrôles mis en évidence par un test de Dunnett ($p < 0,05$).

Références

- Alahyane N, Fonteille V, Urquizar C, Salemme R, Nighoghossian N, Pelisson D, Tilikete C (2008): Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *Cerebellum* 7: 595-601.
- Alahyane N, Salemme R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pelisson D (2007): Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135: 107-121.
- Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P (1999): Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 19: 10931-10939.
- Catz N, Dicke PW, Thier P (2008): Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 7309-7314.
- Choi KD, Kim HJ, Cho BM, Kim JS (2008): Saccadic adaptation in lateral medullary and cerebellar infarction. *Exp Brain Res* 188: 475-482.
- Collins T, Dore-Mazars K (2006): Eye movement signals influence perception: Evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res* 46: 3659-3673.
- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007): Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98: 602-612.
- Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pelisson D, Guillaume A (2009): Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587: 127-138.
- Dean P, Mayhew JEW, Langdon P (1994): Learning and Maintaining Saccadic Accuracy: A Model of Brainstem-Cerebellar Interactions. *Journal of Cognitive Neuroscience* 6: 117-138.
- Deubel H (1995): Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35: 3529-3540.
- Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T (2000): Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 54: 148-155.
- Erkelens CJ, Hulleman J (1993): Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp Brain Res* 93: 157-164.
- Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008): Changes in control of saccades during gain adaptation. *J Neurosci* 28: 13929-13937.
- Fujita M (2005): Feed-forward associative learning for volitional movement control. *Neurosci Res* 52: 153-165.

- Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M (2002): Selective and delay adaptation of human saccades. *Brain Res Cogn Brain Res* 13: 41-52.
- Goffart L, Pelisson D (1998): Orienting gaze shifts during muscimol inactivation of caudal fastigial nucleus in the cat. I. Gaze dysmetria. *J Neurophysiol* 79: 1942-1958.
- Golla H, Tziridis K, Haarmeier T, Catz N, Barash S, Thier P (2008): Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27: 132-144.
- Hayakawa Y, Nakajima T, Takagi M, Fukuhara N, Abe H (2002): Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologica* 216: 399-405.
- Helmchen C, Straube A, Buttner U (1994): Saccadic lateropulsion in Wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus. *J Neurol* 241: 421-426.
- Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schor CM (2008): How does saccade adaptation affect visual perception? *J Vis* 8: 3-16.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2002): Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp Brain Res* 144: 538-548.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2004): The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72: 27-53.
- Kaku Y, Yoshida K, Iwamoto Y (2009): Learning signals from the superior colliculus for adaptation of saccadic eye movements in the monkey. *J Neurosci* 29: 5266-5275.
- Kojima Y, Iwamoto Y, Yoshida K (2004): Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J Neurosci* 24: 7531-7539.
- Kojima Y, Soetedjo R, Fuchs AF (2010): Behavior of the oculomotor vermis for five different types of saccade. *J Neurophysiol* 104: 3667-3676.
- Kojima Y, Yoshida K, Iwamoto Y (2007): Microstimulation of the midbrain tegmentum creates learning signals for saccade adaptation. *J Neurosci* 27: 3759-3767.
- Kommerell G, Hoyt WF (1973): Lateropulsion of saccadic eye movements. Electro-oculographic studies in a patient with Wallenberg's syndrome. *Arch Neurol* 28: 313-318.
- Mano N, Ito Y, Shibutani H (1991): Saccade-related Purkinje cells in the cerebellar hemispheres of the monkey. *Exp Brain Res* 84: 465-470.
- McLaughlin SC (1967): Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 2: 359-362.
- Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF (1999): Characteristics of Simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccadic gain and direction. *J Neurophysiol* 81: 2798-2813.
- Optican LM, Robinson DA (1980): Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol* 44: 1058-1076.

Panouilleres M, Neggers SFW, Gutteling TP, Salemme R, van der Stigchel S, van der Geest JN, Frens MA, Pelisson D (*in press*): Transcranial magnetic stimulation and motor plasticity in Human lateral cerebellum: dual effect on saccadic adaptation. *Human Brain Mapping*.

Panouilleres M, Urquizar C, Salemme R, Pelisson D (2011): Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections: A Study of the Saccadic System. *PLoS ONE* 6: e17329.

Panouilleres M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Pelisson D (2009): Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101: 1550-1559.

Pelisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010): Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 1103-1120.

Pelisson D, Goffart L, Guillaume A (2003): Control of saccadic eye movements and combined eye/head gaze shifts by the medio-posterior cerebellum. *Prog Brain Res* 142: 69-89.

Robinson FR, Straube A, Fuchs AF (1993): Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 70: 1741-1758.

Ron S, Robinson DA (1973): Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. *J Neurophysiol* 36: 1004-1022.

Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW, Evans AC. 2000. *MRI Atlas of the Human cerebellum*. San Diego: Academic Press.

Schraa-Tam CK, van Broekhoven P, van der Geest JN, Frens MA, Smits M, van der LA (2009): Cortical and cerebellar activation induced by reflexive and voluntary saccades. *Exp Brain Res* 192: 175-187.

Semmlow JL, Gauthier GM, Vercher JL (1989): Mechanisms of short-term saccadic adaptation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15: 249-258.

Soetedjo R, Fuchs AF, Kojima Y (2009b): Subthreshold activation of the superior colliculus drives saccade motor learning. *J Neurosci* 29: 15213-15222.

Soetedjo R, Fuchs AF, Kojima Y (2009a): Subthreshold activation of the superior colliculus drives saccade motor learning. *J Neurosci* 29: 15213-15222.

Straube A, Deubel H (1995): Rapid gain adaptation affects the dynamics of saccadic eye movements in humans. *Vision Res* 35: 3451-3458.

Straube A, Deubel H, Ditterich J, Eggert T (2001): Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology* 57: 2105-2108.

Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997): Characteristics of saccadic gain adaptation in Rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77: 874-895.

Straube A, Helmchen C, Robinson F, Fuchs A, Buttner U (1994): Saccadic dysmetria is similar in patients with a lateral medullary lesion and in monkeys with a lesion of the deep cerebellar nucleus. *J Vestib Res* 4: 327-333.

Straube A, Scheuerer W, Robinson FR, Eggert T (2009): Temporary lesions of the caudal deep cerebellar nucleus in nonhuman primates. Gain, offset, and ocular alignment. *Ann N Y Acad Sci* 1164: 119-126.

Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ (1998): Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 80: 1911-1931.

Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H (1996): Arterial territories of human brain: brainstem and cerebellum. *Neurology* 47: 1125-1135.

Tilikete C, Koene A, Nighoghossian N, Vighetto A, Pelisson D (2006): Saccadic lateropulsion in Wallenberg syndrome: a window to access cerebellar control of saccades? *Exp Brain Res* 174: 555-565.

Timmann D, Konczak J, Ilg W, Donchin O, Hermsdorfer J, Gizewski ER, Schoch B (2009): Current advances in lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Neuroscience* 162: 836-851.

Waespe W, Baumgartner R (1992): Enduring dysmetria and impaired gain adaptivity of saccadic eye movements in Wallenberg's lateral medullary syndrome. *Brain* 115 (Pt 4): 1123-1146.

Werner S, Bock O, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D (2010): Visuomotor adaptive improvement and aftereffects are impaired differentially following cerebellar lesions in SCA and PICA territory. *Exp Brain Res* 201: 429-439.

Zimmermann E, Lappe M (2009): Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci* 29: 11055-11064.

Zimmermann E, Lappe M (2010): Motor signals in visual localization. *J Vis* 10: 1-11.

Chapitre III. Rôle du cortex pariétal postérieur dans l'adaptation des saccades volontaires

Des évidences provenant d'études comportementales et d'une étude imagerie suggèrent que le cortex postérieur pariétal peut être spécifiquement impliqué dans l'adaptation des saccades volontaires. Mais aucune démonstration directe de cette implication n'est disponible, et le rôle exact de cette structure dans ce processus reste à élucider.

Le but de cette étude était d'évaluer, grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en choc unique, le rôle du cortex pariétal droit dans l'adaptation des saccades volontaires. Nous avons ciblé avec la bobine de TMS l'aire oculomotrice du sillon intra-pariétal postérieur (pIPS), identifié pour chaque sujet grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les saccades volontaires ont été adaptées en diminution d'amplitude grâce au paradigme de double-saut de cible. La TMS était appliquée pour tous les essais de la phase d'adaptation et différents temps de stimulation par rapport au début de la saccade ont été testés dans des sessions séparés. Quand la stimulation était effectuée sur le pIPS droit, les chocs de TMS étaient produits à 30, 60 ou 90 ms après le début de la saccade dans des sessions séparées. Les sujets réalisaient une quatrième session au cours de laquelle la TMS était appliquée au niveau du vertex (site contrôle) à 30, 60 ou 90 ms.

Les résultats de cette étude montrent que la TMS sur le pIPS droit ne modifie pas l'amplitude des saccades volontaires en pré-adaptation. Cependant l'adaptation est affectée quand la TMS est appliquée sur le pIPS droit par rapport à la stimulation sur le vertex. Cette étude permet alors de mettre en évidence de façon directe l'implication du cortex pariétal dans l'adaptation des saccades volontaires.

Rôle du cortex pariétal dans l'adaptation des saccades volontaires

M Panouilleres ; P. Gérardin ; R Salemme ; C Urquizar ; A Farne ; D Pelisson

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, équipe ImpAct (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition), Lyon, France

Origine et objectif de l'étude

La production de saccades réactives et de saccades volontaires met en jeu des structures corticales différentes. Ainsi, le lobe frontal est plutôt impliqué pour les saccades volontaires alors que le cortex pariétal est plus important pour la production de saccades réactives (voir pour revues : McDowell et al., 2008; Muri et Nyffeler, 2008). Le maintien de la précision de ces deux types de saccades engage des mécanismes plastiques partiellement différents. En effet, il a été mis en évidence que l'adaptation des saccades réactives prend place à un niveau tardif de la transformation sensori-motrice, alors que celle des saccades volontaires prendrait place à la fois à un niveau tardif mais également à un niveau précoce de cette transformation (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Panouilleres et al., 2009). Alors que le cervelet médio-postérieur est un candidat privilégié comme site d'adaptation tardif commun aux deux catégories de saccades, quelques études ont permis de poser comme hypothèse que le cortex pariétal puisse être le site spécifique de l'adaptation des saccades volontaires (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Gerardin et al., en préparation). Cotti et al. (2007) ont montré que l'adaptation des saccades volontaires, mais pas l'adaptation des saccades réactives, transfère au mouvement du bras. Ce résultat indique que l'adaptation des saccades volontaires modifierait des représentations spatiales communes pour la production des mouvements du bras et pour celle des mouvements saccadiques. Or le cortex pariétal postérieur possède ces deux types de représentations, ce qui en fait un candidat comme locus spécifique de l'adaptation des saccades volontaires. Un autre moyen d'évaluer si l'adaptation implique des étapes précoces ou tardives de la transformation sensori-motrice consiste à tester l'effet de l'adaptation de saccades dans une direction sur les anti-saccades (Collins et al., 2008 ; Cotti et al., 2009 ; Panouillères et al., 2009). La production d'anti-saccades implique un processus d'inversion spatiale qui permet de transformer le vecteur sensoriel, qui pointe en direction de la cible, en un vecteur moteur, qui pointe dans la direction opposée. Ce processus d'inversion

spatiale pourrait prendre place au niveau du cortex pariétal (Medendorp et al., 2005; Nyffeler et al., 2007; Nyffeler et al., 2008; Van Der Werf et al., 2008; Zhang et Barash, 2000) ou frontal (Moon et al., 2007). Après adaptation de saccades volontaires d'exploration dans une direction, Cotti et al. (2009) ont trouvé que les anti-saccades présentant le même vecteur sensoriel et les anti-saccades présentant le même vecteur moteur que les saccades adaptées étaient modifiées. Ceci implique donc que l'adaptation des saccades volontaires prendrait place à la fois en amont et en aval du locus d'inversion spatiale (voir pour un contre-argument : Collins et al., 2008). Le site d'adaptation des saccades volontaires en amont du processus d'inversion spatiale des anti-saccades pourrait se situer au niveau du cortex pariétal ou du cortex frontal. A l'inverse, l'adaptation des saccades réactives transfère uniquement aux anti-saccades ayant le même vecteur moteur que les saccades adaptées, suggérant que le site d'adaptation de ces saccades est situé en aval du processus d'inversion spatiale (Cotti et al., 2009; Panouilleres et al., 2009). Une évidence plus directe de l'implication du cortex pariétal dans l'adaptation des saccades volontaires a été obtenue grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Gerardin et al., en préparation). Cette étude a permis de mettre en évidence l'existence de réseaux neuronaux partiellement différents pour l'adaptation des deux catégories de saccades. Elle a surtout montré des activations du sillon intra-pariétal, notamment sa région postérieure (pIPS), lors de la mise en place de l'adaptation des saccades volontaires, mais pas des saccades réactives.

L'objectif de cette étude était de tester l'hypothèse, basée sur ces données comportementales et d'IRMf, de l'implication du cortex pariétal dans l'adaptation des saccades volontaires. Pour ce faire, nous avons utilisé la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en choc unique afin d'interférer avec la zone oculomotrice du sillon intra-pariétal postérieur (pIPS) droit. Cette zone oculomotrice est aussi connue comme étant le champ oculomoteur pariétal, équivalent du LIP chez le singe (Culham et al., 2006). La TMS permet d'interférer avec le fonctionnement normal de l'aire corticale stimulée et de déterminer le moment critique où cette aire est impliquée dans un processus d'intérêt (ici l'adaptation saccadique). L'adaptation en diminution d'amplitude des saccades volontaires était induite en utilisant une version modifiée du paradigme de double-saut de cible (Alahyane et al., 2007; McLaughlin, 1967). Chaque sujet venait pour 4 sessions d'adaptation. Au cours d'une session, la TMS était appliquée au niveau du site contrôle : le vertex. Pour les 3 autres sessions, la stimulation était appliquée sur la zone oculomotrice située au niveau du sillon intra-pariétal postérieur droit à 30, 60 ou 90 ms après le début de la saccade volontaire. La comparaison entre les sessions avec TMS sur le pIPS droit et la session avec TMS sur le

vertex permettra de tester notre hypothèse et, si elle est vérifiée, d'identifier le temps critique de cette intervention du pIPS à l'adaptation des saccades volontaires. Nos prédictions étaient qu'en stimulant sur le pIPS droit, nous trouverions un effet pour les saccades vers la gauche (controlatérales au site stimulé) ou pour un signal d'erreur post-saccadique controlatéral (erreur dans le champ visuel gauche à la suite d'une saccade vers la droite).

Matériels et Méthodes

Sujets

Le dispositif expérimental ainsi que le protocole ont été présentés devant le comité d'éthique local (CCPPRB-Lyon B), qui a accepté la réalisation de cette étude. Douze sujets ont donné leur consentement écrit afin de participer à cette expérience (6 femmes - Age : 19-49 ans). Tous les participants ont une vision normale ou corrigée. Chaque sujet a participé à une session IRM et à 4 sessions de TMS dont l'ordre était contrebalancé d'un sujet à l'autre. Le but de la session IRM était d'obtenir un scan anatomique et d'identifier chez chacun de nos sujets la zone oculomotrice située au niveau du pIPS (équivalent du LIP du singe : Culham et al., 2006). Ces données IRM nous ont ensuite permis de positionner précisément la bobine de TMS en regard du pIPS de chaque sujet à l'aide d'un système de neuronavigation.

Description de la session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Un panneau de diodes électroluminescentes (DEL, 3mm de diamètre) situé à l'avant de l'aimant était vu par les sujets par l'intermédiaire d'un miroir incliné, fixé sur l'antenne de tête. Les mouvements des yeux étaient enregistrés à l'aide d'un oculomètre infrarouge (ISCAN) à une fréquence de 240 Hz. Cet oculomètre était situé en dessous du panneau de DEL et permettait de contrôler l'image de l'œil gauche de nos sujets, toujours par l'intermédiaire du miroir. Neuf points disposés sur le tour du panneau de DEL servaient à calibrer l'oculomètre avant le début de la session et permettait ainsi le calcul en ligne de la position horizontale et verticale de l'œil gauche lors des blocs de saccades et de fixation. Une interface temps-réelle contrôlée par un logiciel développé au laboratoire permettait de déclencher la séquence de résonance magnétique, l'enregistrement et le contrôle des mouvements des yeux ainsi que le changement des cibles présentées.

Les images anatomiques et fonctionnelles ont toutes été acquises au CERMEP (Centre d'Etude et de Recherche Multimodal et Pluridisciplinaire en imagerie du vivant, Bron,

France) à l'aide d'un scanner IRM 1,5 Tesla (Siemens, Sonatra). Les données fonctionnelles (EPI) ont été acquises à partir de 29 coupes axiales (couvrant l'intégralité de la tête, TR : 3000 ms, TE : 50 ms, angle de rotation : 80°, résolution : 3 × 3 × 3 mm). L'EPI et le scan anatomique (1 × 1 × 1mm) ont été collectés avec une antenne de tête SENSE à 8 canaux.

Après le scan anatomique, les sujets réalisaient des blocs de pro- et d'anti-saccades, qui alternaient avec des blocs de fixation simple. La couleur du point de fixation (0°) indiquait au sujet le type de saccades à réaliser (point de fixation vert : pro-saccade, point de fixation rouge : anti-saccade). Les cibles étaient présentées pendant 1500 ms à 4°, 10°, 16° ou 20° dans le champ visuel droit ou gauche des sujets.

Toutes les données IRM étaient analysées à l'aide du logiciel Brain Voyager QX (Brain Innovations, Maastricht, The Netherlands). Les scans fonctionnels ont été prétraités avec une correction pour le temps de scan entre les coupes, une correction des mouvements de tête, un filtrage temporel passe-haut (3 cycles) et une suppression des tendances linéaires. Aucun lissage spatial n'a été utilisé. Les images fonctionnelles ont été alignées sur les données anatomiques et l'ensemble des données était transformé dans l'espace de Talairach. Pour chacun des participants, la zone oculomotrice située au niveau du pIPS droit était identifiée en contrastant tous les blocs de saccades (pro- et anti-) avec tous les blocs de fixation. La zone à stimuler était déterminée comme la région du pIPS de chacun des sujets avec la plus forte activité (*hotspot* du pIPS). Les coordonnées Talairach moyennes du *hotspot* du pIPS identifié pour tous les participants sont : X=13,0 ±4,2 ; Y=-61,7±4,7 ; Z=53,1 ±4,4

Description des sessions de stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

Les sessions de TMS se déroulaient dans une pièce sombre ; les sujets étaient assis à 57 cm d'un écran d'ordinateur (taux de rafraîchissement vertical de 140 Hz) couvrant 30°×40° d'angle visuel. La présentation des stimuli sur cet écran d'ordinateur était contrôlée par un système VSG (Visual Stimuli Generation system – CRS Cambridge, UK). Les cibles présentées (0.6°) étaient des points noirs disposés sur un arrière-plan gris. Les mouvements de tête des sujets étaient limités grâce à une mentonnière, des appuis sur les pommettes et sur le front ainsi que par un bandeau à l'arrière de la tête.

Les positions horizontales et verticales des deux yeux étaient enregistrées à 500 Hz pour une résolution spatiale de 0.05° grâce à un oculomètre infrarouge (Eyelink 1000, SR Research, Canada). L'oculomètre était calibré avant le début des sessions de TMS en demandant aux sujets de fixer successivement les 9 points constituant un rectangle de 28° de hauteur et de 38° de largeur couvrant l'intégralité de l'espace d'enregistrement. Un programme développé au

sein du laboratoire a permis de contrôler les données de mouvements des yeux, à la fois pour les analyses hors-ligne et pour les modifications en temps réel de la stimulation visuelle lors de saccades primaires.

Une bobine en figure de huit (70mm) a été utilisée pour la stimulation magnétique transcrânienne avec un appareil de TMS de type Magstim *Super Rapid*. Pour chaque sujet, nous avons identifié le seuil moteur en plaçant la bobine de TMS sur le cortex moteur droit et en déterminant l'intensité minimale qui induisait un mouvement visible de la main controlatérale au repos 5 fois sur 10 (Schutter et van Honk, 2006). La stimulation du pIPS et du vertex était ensuite réalisée avec une intensité correspondant à 120% du seuil moteur. En début de session, le positionnement de la bobine de TMS sur le pIPS droit était effectué à l'aide d'un système de neuronavigation (SofTacticOptic, EMS s.r.l., Bologna, Italy), en utilisant l'IRM anatomique de chaque sujet et les coordonnées Talairach individuelles du site identifié grâce au scan fonctionnel. Pour les sessions de contrôle (TMS sur le vertex), le vertex était identifié comme le point à l'intersection entre les lignesinion-nasion et inter-auriculaire.

L'expérience est divisée en 4 sessions TMS. Chaque sujet a réalisé les 4 sessions avec au minimum une semaine d'intervalle entre les sessions. Pour trois des sessions, la bobine est placée sur le pIPS et la stimulation est appliquée à 30, 60 et 90 ms après le début de la saccade horizontale volontaire dans des sessions séparées. Pour la quatrième session, la bobine est placée sur le vertex et la stimulation a été appliquée pour différents sujets soit à 30, à 60 ou à 90 ms après le début de la saccade, avec un nombre identique de sujets (4) testés pour chaque délai. Ce design expérimental a été choisi afin de limiter la durée totale de l'expérience (1 session IRM, 1 session avec TMS sur le vertex et 3 sessions avec TMS sur le pIPS). L'ordre des sessions TMS a été contrebalancé entre les participants.

Chaque session TMS est composé de 4 phases : pré-adaptation sans TMS, pré-adaptation avec TMS, adaptation avec TMS et post-adaptation avec TMS. L'intérêt de faire une phase de pré-adaptation sans TMS est qu'elle va nous permettre de voir, en comparant avec la pré-adaptation avec TMS, si le simple fait de stimuler le pIPS droit peut modifier la métrique des saccades tel que décrit par Xu-Wilson et al. (2010). Les phases de pré- et post-adaptation sont identiques et composées d'un bloc de 24 essais (12 saccades vers la droite, 12 saccades vers la gauche). Le sujet commence par regarder un point situé dans un cercle de fixation pendant 2100 ms (Figure 1A). La disparition du cercle indique au sujet de faire une première saccade verticale vers la cible située immédiatement en dessous du point de fixation puis une saccade

horizontale vers la cible située à $\pm 8^\circ$. Lorsque la vitesse de cette saccade volontaire horizontale dépasse un seuil de $\sim 70^\circ/\text{sec}$, l'ensemble des cibles disparaît. La TMS était appliquée 30, 60 ou 90 ms après la détection du début de cette saccade horizontale.

L'adaptation en diminution d'amplitude des saccades volontaires était induite grâce au paradigme de double-saut de cible (Alahyane et al., 2007; McLaughlin, 1967). Les essais de la phase d'adaptation commencent de façon similaire aux essais de pré- et post-adaptation (Figure 1B), mais lorsque la saccade volontaire horizontale est détectée (seuil de vitesse : $\sim 70^\circ/\text{sec}$), l'ensemble de la scène visuelle est décalée. Ce saut de scène correspond à 25% de l'excentricité initiale de la cible pour les 2 premiers blocs de 48 essais d'adaptation (blocs a2 et b25) et à 40% dans les deux derniers blocs d'adaptation (c40 et d40). Cette perturbation visuelle va induire une erreur post-saccadique qui, en la répétant sur une centaine d'essais, induit des diminutions progressive de l'amplitude des saccades. La TMS est déclenchée pour tous les essais de la phase d'adaptation 30, 60 ou 90 ms après le début de la saccade volontaire. Cinquante millisecondes après la fin de la saccade volontaire, la scène visuelle disparaît. L'utilisation de cette durée restreinte de présentation de cible post-saccadique permet de limiter l'erreur visuelle post-saccadique à une durée compatible avec la durée estimée de l'effet de la TMS. D'autre part, nous avons pu montrer que dans des conditions sans TMS, cette présentation de la cible pendant 50 ms après la saccade permet d'obtenir une adaptation optimale des saccades volontaires (Panouilleres et al., 2011).

Analyses des sessions TMS

Les mouvements horizontaux et verticaux des deux yeux ont été moyennés et le signal résultant (« œil cyclopéen ») a été analysé en différé à l'aide d'un programme développé au laboratoire par C. Urquizar dans l'environnement de Matlab v.7.1 (Mathworks, MA., U.S.A.). La position et le temps de début et de fin des saccades horizontales étaient détectés sur la base d'un seuil de vitesse de $50^\circ/\text{sec}$.

Le gain des saccades était obtenu en effectuant le rapport entre l'amplitude de la saccade horizontale et l'erreur rétinienne, cette dernière représentant la différence entre la position de la cible et la position des yeux avant la saccade. Les valeurs moyennes de gain étaient calculées séparément pour les saccades vers la droite et vers la gauche pour le bloc de pré-adaptation sans TMS, pré-adaptation avec TMS, les 4 blocs d'adaptation et le bloc de post-adaptation avec TMS. Pour chaque bloc, les saccades avec un gain hors de l'intervalle [moyenne ± 2 écart-type] étaient exclues de la suite des analyses. Les changements de gain

étaient calculés par rapport au bloc de pré-adaptation avec TMS pour les saccades des 4 blocs d'adaptation et du bloc de post-adaptation grâce à la formule suivante :

$$\text{Changement de gain (Saccaden)} = \frac{\text{Gain (Saccaden)} - \text{Gain moyen pré TMS}}{\text{Gain moyen pré TMS}}$$

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATISTICA 9. Les 12 sujets ont été répartis aléatoirement en 3 sous-groupes de 4, et chaque sous-groupe a été testé avec un délai différent de TMS pour la session Vertex (30 ms, 60 ms ou 90 ms). Les données des différentes sessions Vertex ont été groupées pour la suite des analyses. Afin de voir si la TMS sur le pIPS pouvait modifier l'amplitude des saccades de façon intrinsèque, nous avons réalisé une ANOVA sur le gain des sujets en pré-adaptation avec les facteurs « cible » (+8° vs -8°), « phase » (pré noTMS vs pré TMS) et « TMS » (pIPS 30 ms vs pIPS 60 ms vs pIPS 90 ms vs Vertex). Ensuite, afin de tester l'effet de la stimulation du pIPS sur l'adaptation des saccades volontaires, nous avons réalisé une ANOVA sur le changement de gain avec les facteurs « phases » (pré TMS vs a25 vs ... vs post-adaptation), « cibles » (+8 vs -8) et « TMS » (pIPS 30 ms vs pIPS 60 ms vs pIPS 90 ms vs Vertex). Les ANOVAs significatives étaient suivies par un test post-hoc de Bonferroni. Le seuil de significativité était établi à $p < 0,05$.

Résultats

Les saccades en pré-adaptation duraient en moyenne entre ~37-39 ms. Comme la stimulation se produisait juste avant la fin de la saccade (30 ms après le début de la saccade, c'est-à-dire environ 10 ms avant la fin) ou après la saccade (60 et 90 ms après le début), nous ne nous attendions pas à une modification de l'amplitude des saccades en pré-adaptation. Cette hypothèse a été vérifiée en comparant à l'aide d'une ANOVA les valeurs de gain en pré-adaptation sans TMS et celles de la pré-adaptation avec TMS (Figure 2). Aucun effet du facteur phase (pré TMS vs pré noTMS) n'est mis en évidence par cette analyse ($F[1,2060]=0,5$; $p=0,48$), suggérant que la TMS sur le pIPS à 30, 60 ou 90 ms et sur le Vertex ne modifie pas la taille des saccades volontaires.

Dans un deuxième temps, nous avons testé l'effet de la stimulation sur l'adaptation des saccades volontaires. Pour ce faire, nous avons réalisé une ANOVA sur le changement de gain calculé pendant l'adaptation et en post-adaptation avec les facteurs « phases » (pré TMS vs a25 vs ... vs post-adaptation), « cibles » (+8 vs -8) et « TMS » (pIPS 30 ms vs pIPS 60 ms

vs pIPS 90 ms vs Vertex). Les 3 facteurs principaux de cette ANOVA sont significatifs ainsi que les interactions « phase » x « cible », « phase » x « TMS », et « cible » x « TMS » ($F[5,10315] > 2,48$; $p < 0,03$). La modification progressive de l'amplitude des saccades observée au cours de la phase d'adaptation dans toutes les sessions TMS explique l'effet du facteur phase (Figure 3). L'effet du facteur « TMS » indique qu'il existe des différences dans la mise en place de l'adaptation selon les sessions de TMS. Un test post-hoc de Bonferroni permet de montrer que l'adaptation des saccades volontaires est plus lente quand la stimulation est appliquée sur le pIPS à 60 ms que lorsqu'elle implique le vertex et ceci est valable pour les saccades dirigées vers la gauche et pour celles dirigées vers la droite. Notamment, pour les saccades vers la gauche (controlatérales à la stimulation), l'effet de la TMS est significatif dès le 2^o bloc jusqu'au 4^o bloc d'adaptation (Figure 3A – $p < 0,05$). Pour les saccades vers la droite (ipsilatérales à la stimulation), une différence significative de changement de gain entre session vertex et session pIPS 60 ms est mise en évidence uniquement pour les deux derniers blocs d'adaptation (Figure 3B – $p < 0,001$). La rétention d'adaptation (changement de gain en post-adaptation) pour les saccades dans les deux directions est également moindre lorsque le pIPS est stimulé 60 ms après le début de la saccade par rapport à la stimulation sur le vertex ($p < 0,001$). Les changements de gain atteints lorsque le pIPS est stimulé à 30 ms et 90 ms après le début de la saccade sont similaires avec les changements de gain lorsque le Vertex est stimulé (sauf bloc c40 pour l'adaptation des saccades droites avec TMS sur pIPS à 90 ms ; $p < 0,05$). Ainsi, seule la stimulation du pIPS 60 ms après le début des saccades interfère avec la mise en place et la rétention d'adaptation des saccades volontaires

Discussion et conclusion

Dans un premier temps, nous avons voulu voir si la TMS sur le pIPS pouvait modifier la métrique des saccades. Xu-Wilson et al. (2010) ont en effet montré que la TMS provoquait un effet de « surprise » (« *startle response* »), qui avait comme conséquence de stopper les saccades en cours, les rendant ainsi hypométrique. Les auteurs ont montré que cet effet était visible 45 ms après la stimulation. Dans notre étude, la TMS était appliquée soit ~10 ms avant la fin de la saccade (TMS à 30 ms), soit après la fin de la saccade (TMS à 60 et 90 ms) et nous ne reportons pas de modifications d'amplitude des saccades avec ces différents temps de

stimulation. Ainsi, notre stimulation arrive trop tardivement pour que l'effet de surprise rapporté par Xu-Wilson et al. (2010) puisse interférer avec la saccade en cours.

L'objectif principal de cette étude était de voir si le pIPS était effectivement impliqué dans l'adaptation des saccades volontaires, comme suggéré par des études comportementales et par une étude en IRMf (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Gerardin et al., en préparation). La TMS appliquée 60 ms après le début de la saccade sur le pIPS droit effectivement réduit l'adaptation des saccades volontaires par rapport à la stimulation sur le site contrôle. En stimulant 60 ms après le début de la saccade, le pulse survenait approximativement 20 ms après la **fin** de la saccade. A l'opposé de notre hypothèse initiale, cet effet de la TMS affecte les deux directions saccadiques. Ceci pourrait s'expliquer par une dominance du cortex pariétal droit pour des processus visuels, attentionnels et/ou moteurs impliquant les deux héli-champs. (Mangun et al., 1994) ont en effet mis en évidence que l'hémisphère droit pouvait être influencé par des indices visuels présentés dans le champ visuel gauche et droit, alors que l'hémisphère gauche répondait constamment à des stimuli présentés dans le champ droit. Une étude en TEP a également permis de montrer que le cortex pariétal supérieur droit était activé pendant des déplacements attentionnels dans les deux directions, bien que le cortex pariétal gauche n'était activé que pour des déplacements attentionnels dans le champ controlatéral (Corbetta et al., 1993). Le cortex pariétal est en plus connu pour son implication dans la mise à jour spatiale de la position d'objets et de cibles saccadiques lors de mouvements oculaires (Duhamel et al., 1992; Medendorp et al., 2003; Merriam et al., 2003). La TMS appliquée sur le cortex intra-pariétal antérieur droit, mais pas sur le gauche, interfère avec les processus de mise à jour spatiale lorsqu'une saccade oculaire est produite vers la gauche ou vers la droite et que la cible à mettre à jour est présentée à droite ou à gauche (van Koningsbruggen et al., 2009). Ces études montrent ainsi l'existence d'une dominance du cortex pariétal droit pour différents processus visuels, attentionnels et moteurs. Afin de confirmer une possible dominance du cortex pariétal droit dans l'adaptation des saccades volontaires, il faudrait tester l'effet d'une stimulation appliquée sur le pIPS gauche. Dans le paragraphe suivant, nous allons présenter une explication alternative pour cet effet bilatéral et décrire en détails les processus avec lesquels la TMS pourrait interférer. Dans le cas d'une dominance du cortex pariétal droit, la TMS pourrait affecter un de ces processus mais pour éviter toute redondance, nous avons préféré les décrire uniquement dans le paragraphe qui suit.

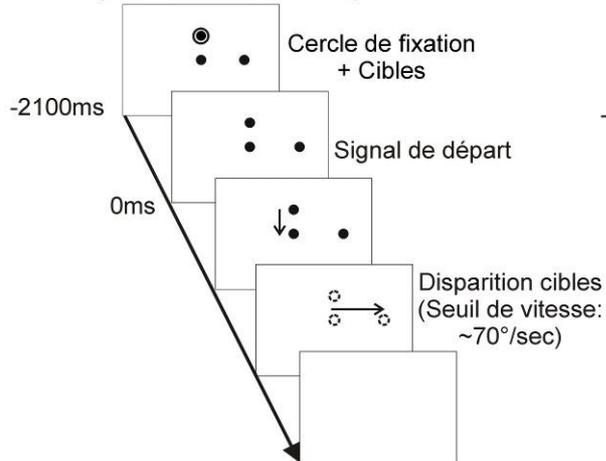
Une autre explication sur l'origine de l'effet bilatéral mis en évidence dans cette étude est que la TMS pourrait affecter des mécanismes distincts, chacun impliqué dans l'adaptation

d'une direction de saccades, même si le temps d'application efficace de la TMS est le même pour les saccades vers la gauche et vers la droite. Dans le cas des saccades vers la droite (ipsilatérales), la cible post-saccadique se retrouve présentée dans le champ visuel gauche (controlatéral). Et, la TMS appliquée 60 ms après le début de la saccade correspond à une stimulation ayant lieu ~20 ms après la fin de la saccade. Cette stimulation aurait ainsi pu détériorer la transmission de l'erreur visuelle post-saccadique controlatérale, induisant alors une moins bonne adaptation des saccades ipsilatérales. Dans le cas des saccades vers la gauche (controlatérales), nous pouvons envisager deux mécanismes qui pourraient expliquer l'effet de la TMS. Premièrement, la TMS aurait pu affecter les processus de mise à jour spatiale de position de cible (Duhamel et al., 1992; Medendorp et al., 2003; Merriam et al., 2003), qui prennent place juste avant et après les mouvements saccadiques. Un déficit dans ces processus de mise à jour pourrait résulter en une sous-estimation de l'erreur post-saccadique, et se traduire alors en un changement de gain moindre pour les saccades à gauche. Deuxièmement, il a aussi été postulé que l'adaptation des saccades volontaires impliquerait des modifications des représentations spatiales. En effet, comme indiqué en introduction, l'adaptation de ces saccades transfère aux mouvements de pointage et aux anti-saccades possédant le même vecteur sensoriel que la saccade adaptée (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009). La TMS sur le pIPS droit pourrait partiellement interférer avec ces modifications des représentations spatiales, ce qui serait à l'origine d'une moins bonne adaptation des saccades dirigées vers la gauche. Au final, la TMS sur le pIPS droit à 60 ms pourrait interférer avec la transmission du signal d'erreur controlatéral pour les saccades vers la droite et avec des processus de mise à jour spatiale ou de modifications des représentations visuelles pour les saccades vers la gauche.

En conclusion, cette étude nous a permis de montrer que le pIPS droit est impliqué dans l'adaptation des saccades volontaires. L'effet de la TMS appliquée 60 ms après le début des saccades pourrait s'expliquer par une interférence avec des processus de transmission de signal d'erreur, avec les processus de mise à jour spatiale lors de mouvements saccadiques ou avec un processus de modifications des représentations spatiales lié au développement de l'adaptation. Des expérimentations supplémentaires semblent indispensables pour discriminer entre ces trois possibilités.

Figures

A. Pré- et Post-adaptation (Essai vers la droite)



B. Adaptation (Essai vers la droite)

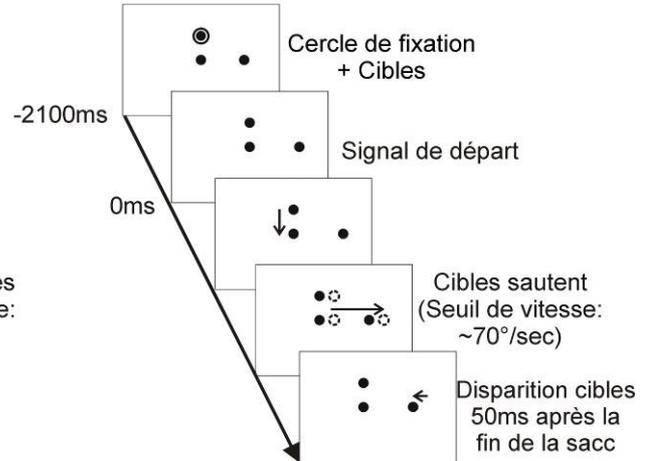


Figure 1 : Protocole de saccades volontaires pour les phases de pré- et post-adaptation (A) ainsi que les phases d'adaptation (B). Les flèches verticales et horizontales longues indiquent les saccades primaires, alors que les flèches horizontales courtes représentent des saccades de correction pouvant être produites après déplacement de la scène visuelle. Lors des phases pré- et post-adaptation, la détection de la saccade horizontale entraîne une extinction de la scène visuelle. A l'inverse, la détection des saccades horizontales pendant les phases d'adaptation entraîne un saut de la scène visuelle.

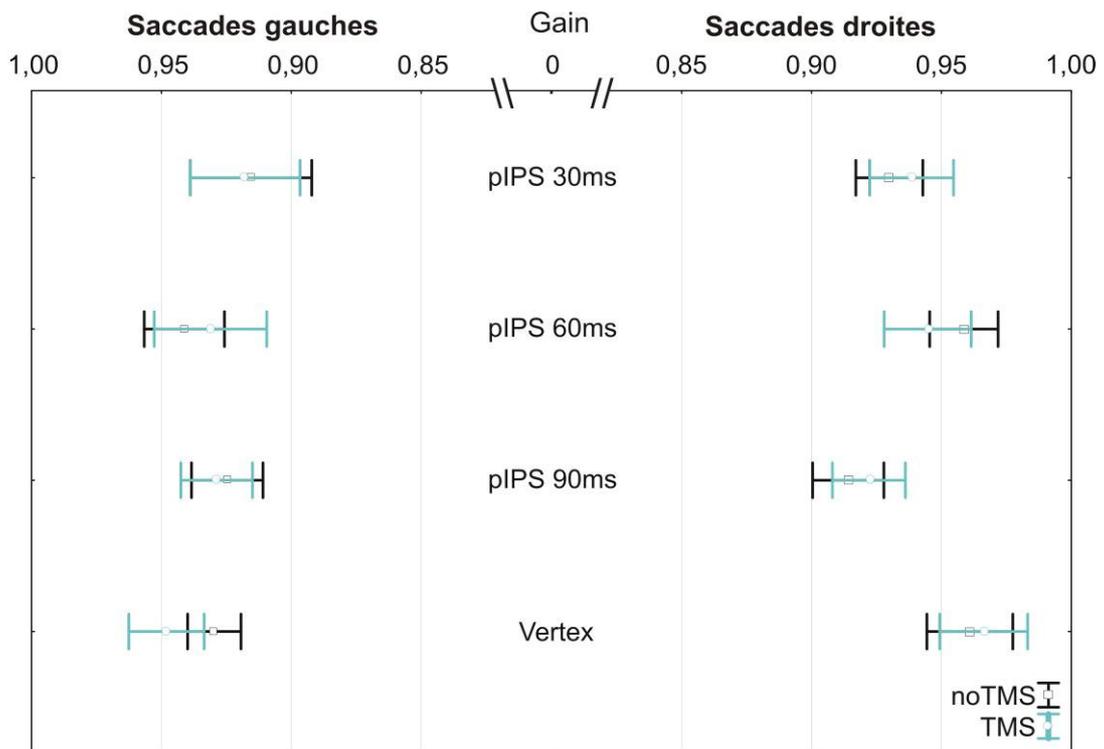


Figure 2 : Gain saccadique lors de la phase de pré-adaptation. Les valeurs moyennes de gain sans TMS (□) et avec TMS (○) ont été calculées sur les données des 12 sujets ayant participé à l'expérience. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

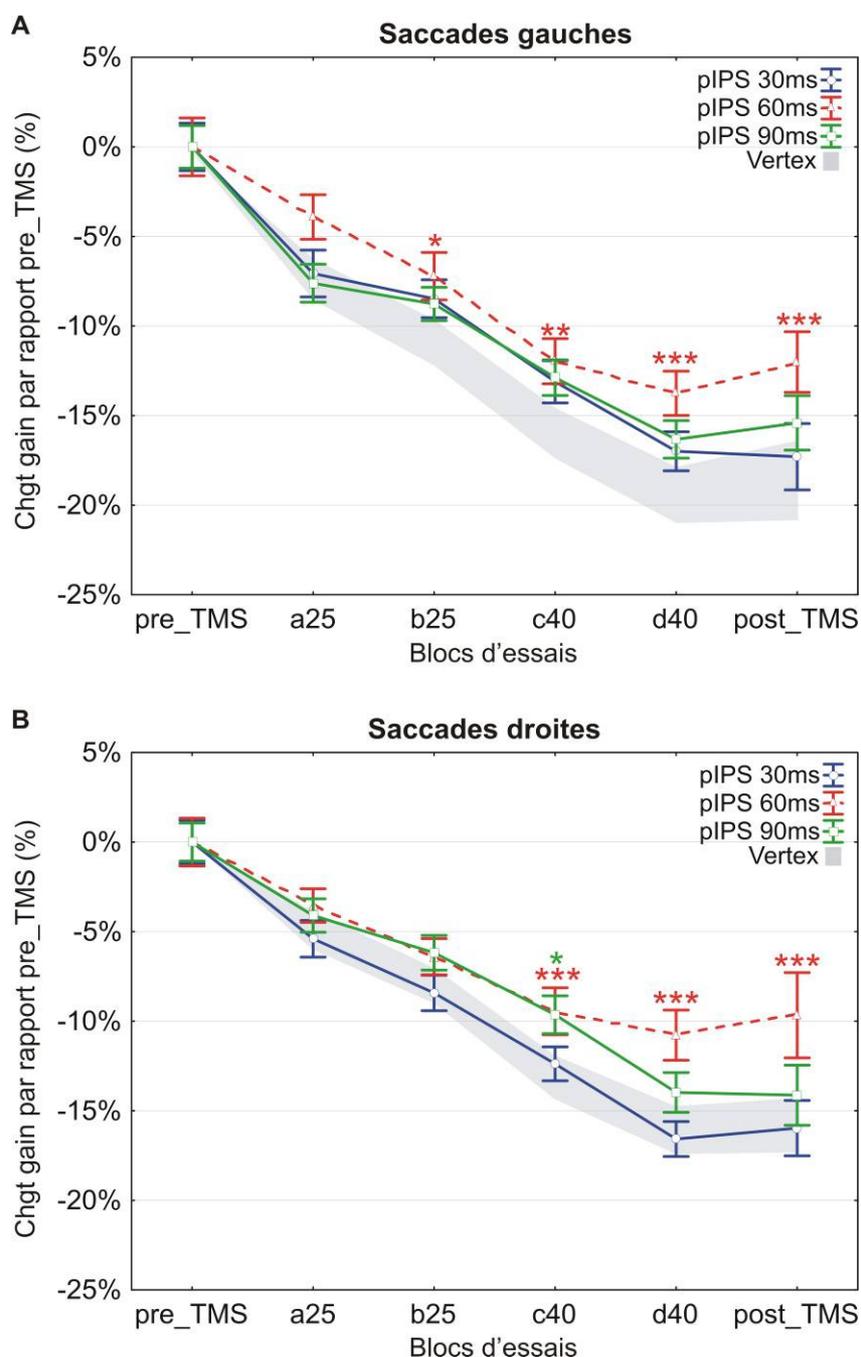


Figure 3 : Développement et rétention de l'adaptation induite par le paradigme de double-saut de cible. Le changement de gain calculé par rapport à la pré-adaptation avec TMS est représenté pour les saccades vers la gauche (A) et vers la droite (B) en fonction des blocs d'essais : pré-adaptation avec TMS (pre_TMS), blocs d'adaptation (a25, ..., d40) et post-adaptation avec TMS (post_TMS). Les barres d'erreurs correspondent aux intervalles de confiance à 95%. La zone grisée représente les valeurs moyennes \pm intervalle de confiance à 95% du changement de gain des sessions vertex. Les astérisques de couleur indiquent les différences significatives entre les sessions avec TMS sur le pIPS et les sessions avec TMS sur le Vertex : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$ (test post-hoc de Bonferroni).

Références

- Alahyane N, Salemme R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pelisson D (2007): Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135: 107-121.
- Collins T, Vergilino-Perez D, Delisle L, Doré-Mazars K (2008): Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 99: 2708-2718.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE (1993): A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13: 1202-1226.
- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007): Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98: 602-612.
- Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pelisson D, Guillaume A (2009): Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587: 127-138.
- Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A (2006): The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia* 44: 2668-2684.
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1992): The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science* 255: 90-92.
- Gerardin P, Miquée A, Urquizar C, Pelisson D (en préparation): Keeping the eyes on the spot: brain correlates of saccades adaptive control.
- Mangun GR, Luck SJ, Plager R, Loftus W, Hillyard SA, Handy T, Clark VP, Gazzaniga MS (1994): Monitoring the Visual World: Hemispheric Asymmetries and Subcortical Processes in Attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 6: 267-275.
- McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA (2008): Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 68: 255-270.
- McLaughlin SC (1967): Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 2: 359-362.
- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T (2005): Remapping the remembered target location for anti-saccades in human posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 94: 734-740.
- Medendorp WP, Goltz HC, Vilis T, Crawford JD (2003): Gaze-centered updating of visual space in human parietal cortex. *J Neurosci* 23: 6209-6214.
- Merriam EP, Genovese CR, Colby CL (2003): Spatial updating in human parietal cortex. *Neuron* 39: 361-373.

- Moon SY, Barton JJS, Mikulski S, Polli FE, Cain MS, Vangel M, Hamalainen MS, Manoch DS (2007): Where left becomes right: A magnetoencephalographic study of sensorimotor transformation for antisaccades. *NeuroImage* 36: 1313-1323.
- Muri R, Nyffeler T (2008): Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn* 68: 284-292.
- Nyffeler T, Hartmann M, Hess CW, Muri RM (2008): Visual vector inversion during memory antisaccades--a TMS study. *Prog Brain Res* 171: 429-432.
- Nyffeler T, Rivaud-Péchoix S, Pierrot-Deseignilly C, Diallo R, Gaymard B (2007): Visual vector inversion in the posterior parietal cortex. *Neuroreport* 18: 917-920.
- Panouilleres M, Urquizar C, Salemme R, Pelisson D (2011): Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections: A Study of the Saccadic System. *PLoS ONE* 6: e17329.
- Panouilleres M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Pelisson D (2009): Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101: 1550-1559.
- Schutter DJ, van Honk J (2006): A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *J ECT* 22: 176-178.
- Van Der Werf J, Jensen O, Fries P, Medendorp WP (2008): Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *J Neurosci* 28: 8397-8405.
- van Koningsbruggen MG, Gabay S, Sapir A, Henik A, Rafal RD (2009): Hemispheric Asymmetry in the Remapping and Maintenance of Visual Saliency Maps: A TMS Study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 22: 1730-1738.
- Xu-Wilson M, Tian J, Shadmehr R, Zee DS (2010): TMS induced startle response and its effect on feedback control of saccades. *Neuroscience, San Diego, USA, Abstract* 77 16.
- Zhang M, Barash S (2000): Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature* 408: 971-975.

Plasticité en augmentation et en diminution d'amplitude

Chapitre IV. Des mécanismes d'adaptation qui ne se mettent pas en place au même niveau

L'adaptation de l'amplitude des saccades pourrait prendre part à différents niveaux de la chaîne de transformation sensori-motrice nécessaire à la production d'une saccade. Plusieurs études ont mis en évidence le fait que l'augmentation et la diminution d'amplitude des saccades impliquent des mécanismes adaptatifs différents.

L'objectif de cette étude était alors de tester si l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude des saccades réactives se met en place lors des étapes précoces, plutôt sensorielles de la transformation sensori-motrice, ou au contraire si elle a lieu à un niveau plus tardif, lors des étapes de préparation de la commande motrice. Les anti-saccades ont été notre outil préférentiel pour répondre à cette question. En effet, elles présentent une dissociation entre leur vecteur sensoriel, dirigé vers la cible, et leur vecteur moteur, est dirigé dans la direction opposée. Nous avons adapté des saccades réactives dans une direction uniquement (par exemple la droite), en diminution et en augmentation d'amplitude pour des sujets différents. Avant et après chaque session d'adaptation, les sujets réalisaient une tâche d'anti-saccades. Si l'adaptation prend place lors des étapes sensorielles de la transformation sensori-motrice, on s'attend à ce que cette adaptation transfère à des anti-saccades déclenchées par le même stimulus sensoriel que les saccades adaptées (même vecteur sensoriel), mais produites dans la direction non-adaptée. A l'inverse, si l'adaptation entraîne des changements à un niveau plutôt moteur, on devrait avoir un transfert d'adaptation aux anti-saccades ayant le même vecteur moteur que les saccades adaptées, produites dans la direction adaptée.

Nos résultats montrent que l'adaptation en diminution d'amplitude transfère totalement et uniquement aux anti-saccades produites dans la direction adaptée. A l'inverse, suite à une adaptation en augmentation d'amplitude, aucune des anti-saccades (dans la direction non-adaptée ou dans la direction adaptée) n'est modifiée.

Ces données montrent clairement que les adaptations contrôlant le raccourcissement ou le rallongement de saccades réactives reposent sur des mécanismes différents. Ainsi, l'adaptation en diminution d'amplitude modifie les étapes tardives de la transformation sensori-motrice. A l'inverse, l'absence de transfert aux anti-saccades suite à l'adaptation en augmentation d'amplitude ne nous permet pas d'inférer si ces modifications plastiques interviennent à des étapes sensorielles ou motrices.

Behavioral Evidence of Separate Adaptation Mechanisms Controlling Saccade Amplitude Lengthening and Shortening

Muriel Panouillères,^{1,2,3,4} Tiffany Weiss,^{1,2,3,4} Christian Urquizar,^{1,2,3,4} Roméo Salemme,^{1,2,3,4} Douglas P. Munoz,⁵ and Denis Pélisson^{1,2,3,4}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U864, Espace et Action, Bron; ²Université de Lyon and Biologie Humaine, Université Lyon 1; ³Hospices Civils de Lyon, Mouvement et Handicap, Hôpital Neurologique, Lyon; ⁴Institut Fédératif de Recherche (IFR) 19, Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon, Lyon and IFR23, Institut Fédératif de Recherche sur le Handicap, Bron, France; and ⁵Departments of Physiology, Psychology, and Medicine, Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Submitted 2 September 2008; accepted in final form 9 December 2008

Panouillères M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Pélisson D. Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101: 1550–1559, 2009. First published December 17, 2008; doi:10.1152/jn.90988.2008. The accuracy of saccadic eye movements is maintained over the long term by adaptation mechanisms that decrease or increase saccade amplitude. It is still unknown whether these opposite adaptive changes rely on common mechanisms. Here, a double-step target paradigm was used to adaptively decrease (backward second target step) or increase (forward step) the amplitude of reactive saccades in one direction only. To test which sensorimotor transformation stages are subjected to these adaptive changes, we measured their transfer to antisaccades in which sensory and motor vectors are spatially dissociated. In the backward adaptation condition, all subjects showed a significant amplitude decrease for adapted prosaccades and a significant transfer of adaptation to antisaccades performed in the adapted direction, but not to oppositely directed antisaccades elicited by a target jump in the adapted direction. In the forward adaptation condition, only 14 of 19 subjects showed a significant amplitude increase for prosaccades and no significant adaptation transfer to antisaccades was detected in either the adapted or nonadapted direction. These findings suggest that, whereas the level(s) of forward adaptation cannot be resolved, the mechanisms involved in backward adaptation of reactive saccades take place at a sensorimotor level downstream from the vector inversion process of antisaccades and differ markedly from those involved in forward adaptation.

INTRODUCTION

Ocular saccades are fast and accurate movements of both eyes. Dedicated adaptation mechanisms are known to modulate the amplitude and/or direction of saccades to help maintain their accuracy and thus optimize visual perception of our environment, despite progressive physiological and/or pathological modifications (Hopp and Fuchs 2004). Sensorimotor adaptation of saccades can be induced in the laboratory non-invasively with the double-step target paradigm (McLaughlin 1967), which uses a midsaccade displacement of a target to induce an increase in saccade gain (forward target step) or a decrease in saccade gain (backward target step). Previous studies have shown that adaptation of a single saccade transfers

to other saccades whose vector is close to the adapted saccade vector but not to orthogonal or oppositely directed vectors (Alahyane et al. 2008; Frens and van Opstal 1994; Noto et al. 1999). Also, different adaptation mechanisms seem to operate for reactive (i.e., visually triggered) saccades compared with voluntary (i.e., intentionally triggered) saccades. In particular, tests of the adaptation transfer between the two types of saccade have not found the strong and symmetrical transfer expected from the common mechanism hypothesis (Alahyane et al. 2007; Collins and Doré-Mazars 2006; Cotti et al. 2007; Deubel 1995; Erkelens and Hulleman 1993; Fujita et al. 2002).

Despite numerous studies of the *adaptive shortening* of reactive saccades, the neural substrates of adaptation mechanisms are still not clearly established (Hopp and Fuchs 2004). The brain stem premotor areas are likely involved, but the whole extent of the participating network is still debated (Edelman and Goldberg 2002; Takeichi et al. 2007; see references in Alahyane et al. 2007). The mechanisms controlling the *adaptive lengthening* of saccades are even less understood because, despite their stronger functional significance in the compensation of saccade hypometria due to neuromuscular pathological conditions or aging, they have been much less studied. Recent studies in the monkey (Kojima et al. 2004) and in cerebellar patients (Golla et al. 2008) have suggested that these adaptive lengthening mechanisms differ from those of adaptive shortening.

In the present study, we compare in healthy human subjects the adaptive mechanisms subtending the lengthening (forward adaptation) and the shortening (backward adaptation) of reactive saccades. We seek to determine in each case which sensorimotor transformation stages are subjected to adaptive changes. Indeed, whereas backward adaptation has often been suggested to affect motor stages of saccade generation (see Alahyane et al. 2007 for references), this issue is still debated, and the same issue concerning forward adaptation has not yet been tested. To this aim, we used the double-step target paradigm to adaptively increase or decrease the amplitude of saccades (hereafter called prosaccades [pro-s]) performed along one horizontal direction (“adapted direction”) and then tested subjects in an antisaccade task. Antisaccades (anti-s) are triggered by the appearance of a target but are directed toward

Address for reprint requests and other correspondence: D. Pélisson, “Espace et Action” U864, INSERM, University Lyon 1, 16 avenue du doyen Lépine, 69676 Bron cedex, France (E-mail: denis.pelisson@inserm.fr).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked “advertisement” in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

the opposite position (Hallett 1978). Thus the anti-s task allows a spatial dissociation between the sensory vector pointing to the target and the motor vector pointing in the opposite direction and thus allows testing whether pro-s adaptation takes place at a processing stage that precedes or follows this vector inversion process. On the one hand, if the adaptation of pro-s involves early sensorimotor processes located upstream of vector inversion, then a transfer is expected to the anti-s triggered by a target in the “adapted direction” and performed in the “nonadapted direction” (here called “*nonadapted* direction antisaccades”). On the other hand, if the adaptation of pro-s occurs at sensorimotor levels located downstream of vector inversion, a transfer is expected to the anti-s performed in the “adapted direction” (here called “*adapted* direction antisaccades”).

Note that a recent study also tested the transfer of saccadic adaptation to antisaccades (Collins et al. 2008). However, contrary to ours, this study was not aimed at investigating the locus of saccadic adaptation but, conversely, to use saccadic adaptation as a tool for contrasting alternative hypotheses about the programming of antisaccades. In addition, the prosaccades were submitted only to backward adaptive training and fell in a category different from the reactive saccade category studied here (see DISCUSSION). In the present study, using this original approach to compare backward and forward adaptations of reactive saccades, we identified different patterns of pro-s adaptation transfers between the forward and the backward conditions. Together with the observed marked differences in adaptation efficiency, these results demonstrate the existence of separate adaptive mechanisms for forward and backward adaptations.

TABLE 1. Summary design of all experiments

Experiment	Condition	Direction	Sessions	
			Adaptation	Pre and Post
Main $n = 33$ (5 subjects performed both conditions)	Backward $n = 14$	Rightward $n = 8$	144 rightW: 3×24 with target step of -25% 3×24 with target step of -40%	72 saccades: 18 rightW pro-s 18 leftW pro-s 18 rightW anti-s 18 leftW anti-s
		Leftward $n = 6$	144 leftW: 3×24 with target step of -25% 3×24 with target step of -40%	
	Forward $n = 19$	Rightward $n = 12(8)$	144 rightW: 3×24 with target step of 25% 3×24 with target step of 40%	
		Leftward $n = 7(6)$	144 leftW: 3×24 with target step of 25% 3×24 with target step of 40%	
Control $n = 17$ (1 subject performed both conditions)	Backward $n = 7$	Rightward	144 rightW: 3×24 with target step of -25% 3×24 with target step of -40%	72 saccades: 18 rightW pro-s 18 leftW pro-s 18 rightW anti-s 18 leftW anti-s
	Forward $n = 10$	Rightward	144 rightW: 3×24 with target step of 25% 3×24 with target step of 40%	

n , numbers of subjects completing each condition. Some subjects were tested in both conditions and eight subjects performed both main and control experiments. The number of subjects who showed a significant gain increase of adapted pro-s in the forward condition of the main experiment is indicated in parentheses. pro-s, prosaccade; anti-s, antisaccade; rightW, rightward; leftW, leftward.

METHODS

We conducted one main experiment and one control experiment. The main experiment tested the adaptation of rightward or leftward pro-s separately in different groups of subjects. Because no significant difference was highlighted between the two groups, the data collected for the two directions were pooled. The aim of this experiment was to contrast backward and forward adaptations and to look for a potential transfer of adaptation to both adapted direction anti-s (anti-s with the saccadic movement in the adapted direction) and nonadapted direction anti-s (anti-s with the saccadic movement in the nonadapted direction and elicited by a target in the adapted direction). The control experiment used a pseudoadaptation procedure to test the potential contribution of unspecific factors to the saccadic gain changes observed in the main experiment. The basic procedure was identical to that of the main experiment except that the second target step did not occur until >1 s after the saccade, a delay that was previously shown to prevent saccadic adaptation (Bahcall and Kowler 2000; Fujita et al. 2002).

Subjects

Thirty-six volunteers participated in the experiments (21 women, 22 fully naïve subjects; mean age: 29.2 ± 8.5 yr). All subjects had a normal or corrected-to-normal vision and gave their consent to participate. The study conformed with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). Twenty-eight and 16 subjects took part in the main experiment and in the control experiment (pseudoadaptation of rightward pro-s), respectively, including 8 subjects who participated twice, with a minimum interval of 7 days between recording sessions (see Table 1 for more details).

Apparatus

Participants sat in a dark room with head maintained on a chin rest and cheekbone rests. They were required to follow visual targets (0.6

cm black disks on a gray background) shown on a 140 Hz computer screen (distance: 57 cm; size: $30 \times 40^\circ$ of visual angle) controlled by a Visual Stimuli Generation system (Cambridge Research Systems, Cambridge, UK).

Subjects wore a helmet where two infrared sensors of the video eye tracker (Eyelink II, SR Research, Mississauga, Ontario, Canada) were mounted, allowing continuous recording of the horizontal and vertical positions of each eye with a frequency of 500 Hz and a resolution of 0.05° . The eye tracker was calibrated before each experiment by asking the subject to look at nine targets constituting a 28° high \times 38° wide rectangle. Software developed in the laboratory allowed us to monitor eye-movement data both for off-line analysis and for on-line modification of the visual display during primary saccades (detected based on a horizontal eye velocity threshold of $85\text{--}95^\circ/\text{s}$).

Procedures

MAIN EXPERIMENT. *Adaptation session (Fig. 1).* Saccadic adaptation was induced using the double-step target protocol (McLaughlin 1967). At the beginning of a trial, the subject gazed at a central fixation point (FP). After 1,600, 1,800, or 2,000 ms, this FP was switched off and a target appeared at $+8^\circ$ (adaptation of rightward pro-s) or at -8° (adaptation of leftward pro-s) along the horizontal meridian. During the saccadic response, when the ocular velocity reached the $85\text{--}95^\circ/\text{s}$ threshold, the target switched position. This intrasaccadic step corresponded to 25% of the initial target eccentricity for the first 72 adaptation trials (first three blocks of 24 trials) and to 40% for the remaining 72 trials (last three blocks of 24 trials). The intrasaccadic target step was directed toward the fixation point (backward condition) or away from the fixation point (forward condition) and the target thereafter remained visible for 800 ms. After 500 ms a sound required subjects to shift their gaze back to the center of the screen in preparation for the next trial.

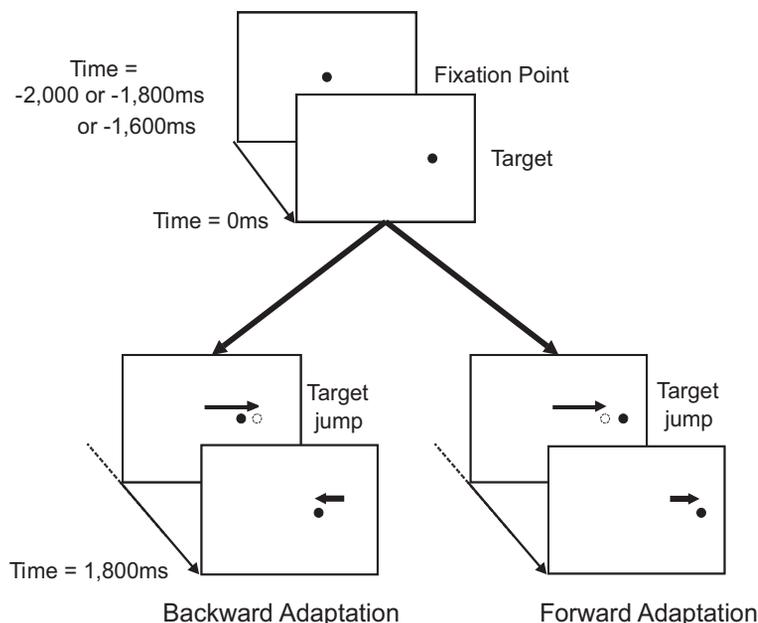
Test sessions. Prosaccades and antisaccades were recorded before (preadaptation) and after (postadaptation) each adaptation session. A green or red fixation point (FP) was shown at the center of the screen for 1,600, 1,800, or 2,000 ms. When the FP was switched off, a target appeared randomly at $+8^\circ$ (right) or -8° (left) on the horizontal meridian. If the FP was green, the subject had to look at the target (prosaccade), whereas a red FP required the subject to look away from the target toward its opposite position (antisaccade). When saccade velocity reached $85\text{--}95^\circ/\text{s}$, the target was extinguished. This was achieved to prevent any deadaptation in the postadaptation session and, for the sake of comparison, this procedure was followed in both pre- and postadaptation sessions. At 500 ms after the target extinction, a sound signaling the end of the trial indicated the subject to look at the center of the screen.

Each test session (preadaptation and postadaptation) was divided into three blocks of 24 trials, each block corresponding to 12 prosaccades and 12 antisaccades, six in each direction. These trials were presented in a random sequence.

Before the beginning of an experiment, subjects performed 24 pro-s and anti-s to become familiar with the task. Then, data collection started with a preadaptation session (three blocks of pro-s and anti-s), an adaptation session (six blocks of pro-s in one direction), and a postadaptation session (identical to the preadaptation session) (see Table 1).

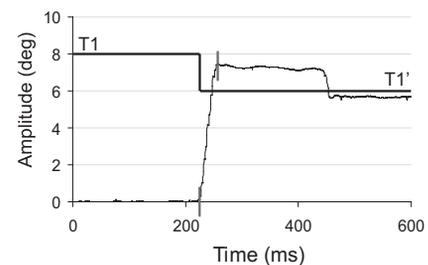
CONTROL EXPERIMENT. This experiment was identical to the main experiment except for the adaptation session, hereafter called the "pseudoadaptation session." During this session, only rightward saccades were elicited and the target step occurred only 1,800 ms after target onset, i.e., ≥ 1 s after the end of the saccade. This delayed target step was directed to the left in 7 subjects (backward condition) and to the right in 10 subjects (forward condition). Because the analyses of pro-s and anti-s gain changes in postadaptation relative to preadaptation did not reveal any statistical difference between the backward and

A Adaptation sessions: Backward or Forward



B Examples of rightward pro-s during adaptation sessions

Backward Adaptation (subject R17)



Forward Adaptation (subject R13)

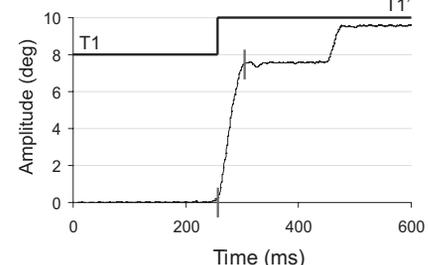


FIG. 1. *A:* the sequence of events in the adaptation session (examples illustrating the case of rightward prosaccade [pro-s]). Long horizontal arrows represent the required primary saccades and short arrows represent corrective saccades. The control experiment differed from the main experiment only by the timing of the second target step (1,800 ms after trial onset in control experiment). *B:* single trial examples of rightward pro-s during the adaptation session. Time course of horizontal eye position aligned on the appearance of the primary target (T1). T1 = primary target position (8° , right visual field); T1' = position of the target (6 or 10°) after a 25% step. The gray cursors indicate the beginning and the end of the saccade as defined automatically by our analysis software.

forward conditions, we pooled the two groups of subjects into a single pseudoadaptation control group with 17 subjects.

Data analysis

Horizontal movements of the two eyes were analyzed off-line with a custom program developed in the Matlab v.7.1 environment (The MathWorks, Natick, MA). The position and time of the beginning and end of each primary saccade (the first saccade after target appearance) were detected on the basis of a velocity threshold of 50°/s (Fig. 1B). Only primary saccades with a reaction time between 100 and 1,000 ms were analyzed. Moreover, saccades contaminated by a blink and erroneous movements (prosaccade for an antisaccade trial and vice versa) were eliminated. Excluded trials represented $4.3 \pm 2.8\%$ of total trials. The following parameters were extracted from the mean data of the right and left eyes.

Saccade amplitude was computed as the difference between the final and the initial positions and saccade duration as the difference between the termination and onset times. Saccade gain was calculated as the ratio between primary saccade amplitude and retinal error, retinal error representing the difference between target position and initial eye position. Mean gain values were calculated separately for prosaccades and antisaccades, for the leftward and rightward directions, for preadaptation and postadaptation sessions as well as for the different blocks of adaptation or pseudoadaptation. Saccades with a gain outside the range $\text{mean} \pm 3\text{SD}$ were eliminated from the study (0.4% of the trials). Gain changes between pre- and postadaptation were calculated separately not only for adapted and nonadapted prosaccades but also for adapted direction and nonadapted direction antisaccades with the following formula

Gain change (%)

$$= \frac{\text{Mean postadaptation gain} - \text{Mean preadaptation gain}}{\text{Mean preadaptation gain}} \times 100$$

We use the difference of saccadic gains computed between the pre- and postadaptation as a conservative estimate of the changes induced by adaptation (adaptation aftereffects).

Statistical analyses were performed with the STATISTICA 7 software package. Student's *t*-test compared the gain between preadaptation and postadaptation, for each subject, both for rightward and leftward prosaccades and for rightward and leftward antisaccades. Mean values of gain are presented with SEs. Repeated-measures ANOVAs were used (as indicated in text) and were followed by post hoc Fisher's least significant difference (LSD) tests. Significance level was set at $P < 0.05$.

RESULTS

General observations

BASELINE CHARACTERISTICS IN PREADAPTATION. Table 2 shows that significantly more numerous direction errors (saccades in the wrong direction for a given instruction) occurred in the antisaccade task than in the prosaccade task as previously described (see references in Munoz and Everling 2004). All

these erroneous trials were discarded for the rest of the study. The mean saccadic latency computed over all subjects was significantly shorter for prosaccades than that for antisaccades, in agreement with previous studies (Awater and Lappe 2004; Brown et al. 2006; Dafoe et al. 2007; Everling and Fischer 1998; Seidlits et al. 2003). In addition, we found that prosaccades reached a significantly faster peak velocity than antisaccades. This velocity difference was compensated by a significant lengthening of the duration of antisaccades with respect to prosaccades such that the amplitude of both saccade types remained similar (see Table 2).

QUALITATIVE OBSERVATIONS OF PROSACCADE MODIFICATIONS DURING ADAPTATION SESSIONS. The time course of the gain of adapted pro-s in the main experiment is plotted for two representative subjects in Fig. 2, A and B. Adapted pro-s gain decreased during the adaptation session for the backward condition (Fig. 2A), whereas it increased for the forward condition (Fig. 2B). The gain changes induced during the adaptation sessions were maintained in postadaptation but note that this aftereffect was smaller in the forward condition than that in the backward condition (see following text).

Main experiment: adaptation of rightward or leftward prosaccades

TIME COURSE OF ADAPTED PROSACCADES GAIN. The time courses of mean absolute gain changes relative to the preadaptation are superimposed for the backward and forward conditions (Fig. 2C). For the backward condition, the mean gain across 14 subjects shows two phases of variation during the adaptation session, corresponding to the two different target steps (25 and 40%). A one-way repeated-measures ANOVA revealed a significant effect of the "blocks of trials" factor on gain change ($P < 0.001$). This effect is related to a statistically significant decrease of gain, relative to preadaptation, in the postadaptation and in all adaptation blocks (post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$). For the forward condition, the time course of mean absolute gain change across 19 subjects was slower compared with that for the backward condition. A one-way repeated-measures ANOVA detected a main effect on gain change of the "blocks of trials" factor ($P < 0.001$), corresponding to a significant increase of gain, relative to preadaptation, in the postadaptation and in all adaptation blocks except the first one (post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$).

GAIN CHANGES OF PROSACCADES BETWEEN PRE- AND POSTADAPTATIONS. We next quantified the gain changes between pre- and postadaptation (adaptation aftereffects), excluding any effect of nonspecific factors that could be linked to the intrasaccadic target step during the adaptation session (see METHODS).

TABLE 2. Baseline saccade parameters (preadaptation)

	Correct Response Rate, %	Latency, ms	Duration, ms	Peak Velocity, deg/s	Amplitude, deg
pro-s	97 ± 0.3	241 ± 52.2	45 ± 6.9	266 ± 29.6	7.31 ± 0.40
anti-s	$92 \pm 0.8^{***}$	$304 \pm 62.8^{***}$	$49 \pm 11.1^{***}$	$248 \pm 46.6^{***}$	7.36 ± 1.78

Values are means \pm SD. Mean correct response rate, latency, duration, peak velocity, and amplitude were calculated for all subjects of the different experiments for both prosaccade (pro-s) and antisaccade (anti-s). Asterisks represent significant differences between pro-s and anti-s (*t*-test, $^{***}P < 0.001$).

Backward condition. Figure 3A plots the gain of adapted pro-s in preadaptation and postadaptation for all 14 subjects who completed the backward condition. There was a significant decrease of adapted pro-s gain in postadaptation relative to preadaptation (unpaired *t*-test, $P < 0.05$). On average, this

reduction reached $18.1 \pm 1.4\%$ across subjects and was highly significant (paired *t*-test, $P < 0.001$). In contrast, the changes of nonadapted pro-s gain varied substantially between the 14 subjects (Fig. 3B). Across all subjects, a small but statistically significant gain decrease was disclosed ($3.2 \pm 1.3\%$, unpaired *t*-test, $P = 0.03$). Comparing between the adapted and nonadapted saccade directions revealed, as predicted from the direction selectivity of saccadic adaptation (Albano 1996; Deubel et al. 1986; Miller et al. 1981), a much larger gain decrease for pro-s performed in the adapted direction (paired-samples *t*-test, $P < 0.001$).

Forward condition. Among the 19 subjects tested in the forward condition, 5 did not show any significant gain increase for adapted pro-s in postadaptation relative to preadaptation (unpaired *t*-test, $P > 0.05$). Because a significant level of adaptation was required to test a potential adaptation transfer to anti-s, the results of these 5 subjects were removed from subsequent analyses. From the remaining 14 subjects, a significant mean gain increase in postadaptation relative to preadaptation was found for adapted pro-s (Fig. 4A, $10.7 \pm 1.5\%$, paired *t*-test, $P < 0.001$), whereas a weak, but significant, gain decrease was observed for nonadapted pro-s (Fig. 4B, $2.4 \pm 1.1\%$, paired *t*-test, $P = 0.044$). The difference of variation between nonadapted and adapted pro-s was highly significant (paired-samples *t*-test, $P < 0.001$).

Thus exposure to systematic intrasaccadic target steps successfully modified the amplitude of adapted prosaccades in a statistically reliable and direction-specific way in all of the 28 subjects who were retained for the measurement of antisaccade gain changes.

ANTISACCADE GAIN CHANGES. Backward condition. At the individual level, 12 of 14 participants subjected to the backward adaptation protocol presented a significant gain decrease for adapted direction anti-s in postadaptation relative to preadaptation (unpaired *t*-test, $P < 0.05$; Fig. 3C). Comparatively for nonadapted direction anti-s, only four subjects showed a significant difference of gain (decrease in one subject and increase in three, unpaired *t*-test, $P < 0.05$; Fig. 3D).

At the group level, the gain of adapted direction anti-s significantly decreased in postadaptation relative to preadaptation by $18.7 \pm 1.8\%$ on average (paired *t*-test, $P < 0.001$), whereas the gain of nonadapted direction anti-s increased slightly ($3.4 \pm 3.0\%$, paired *t*-test, $P = 0.53$). These observations were confirmed by a significant effect of the direction factor (adapted direction vs. nonadapted direction) of a one-way ANOVA ($P < 0.001$). Thus the adaptation of pro-s transferred to adapted direction anti-s, but not to nonadapted direction anti-s. We quantified this transfer of adaptation with the following transfer index

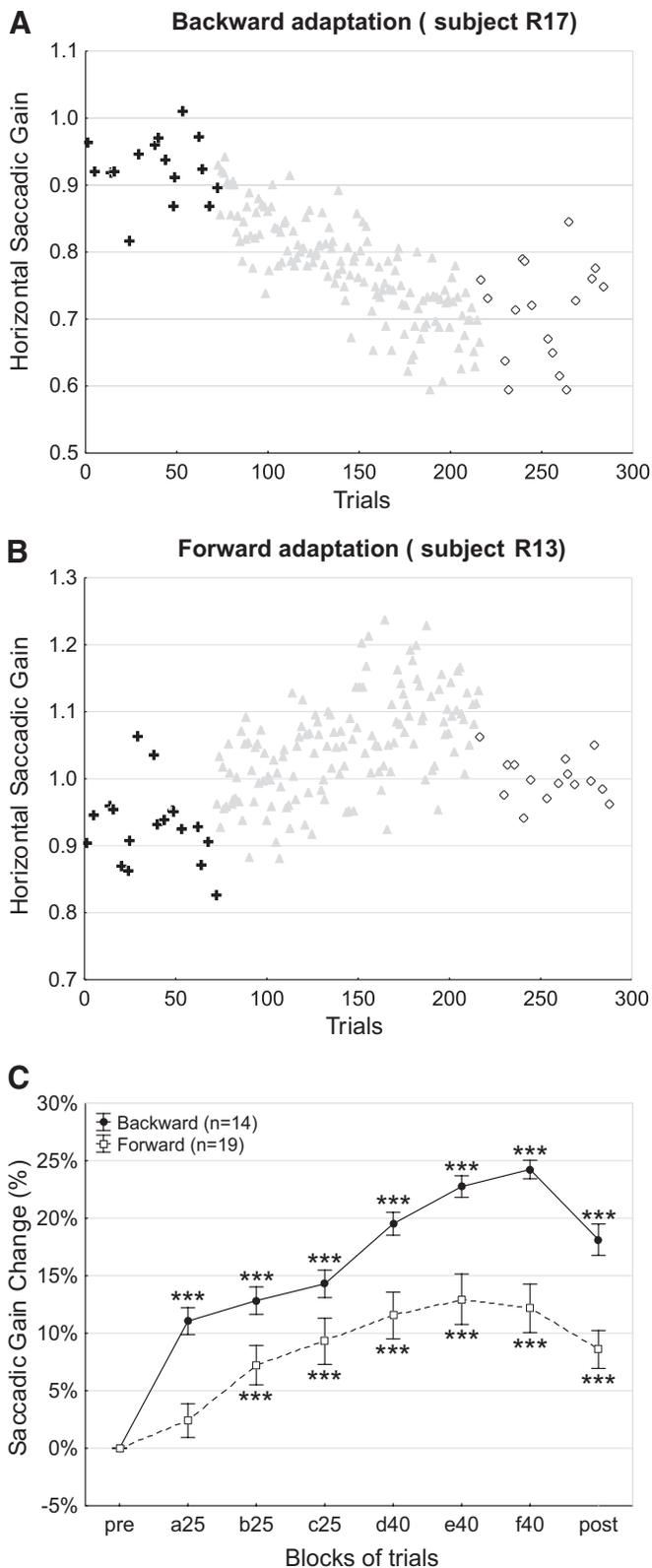


FIG. 2. *A* and *B*: time course of adapted prosaccades gain for 2 representative subjects, plotted as a function of trial number. Different symbols indicate preadaptation (✦), adaptation phase (▴), and postadaptation (◇). *C*: the mean values of absolute gain change as a function of trial blocks for the backward (●) and the forward (□) conditions. The blocks of trials are: preadaptation (pre), adaptation blocks with an intrasaccadic step of 25% of the initial target eccentricity (a25, b25, c25) or of 40% (d40, e40, f40), and postadaptation (post). Errors bars are SEs. Significant differences of gain change relative to preadaptation (post hoc Fisher's LSD test) are indicated by *** ($P < 0.001$).

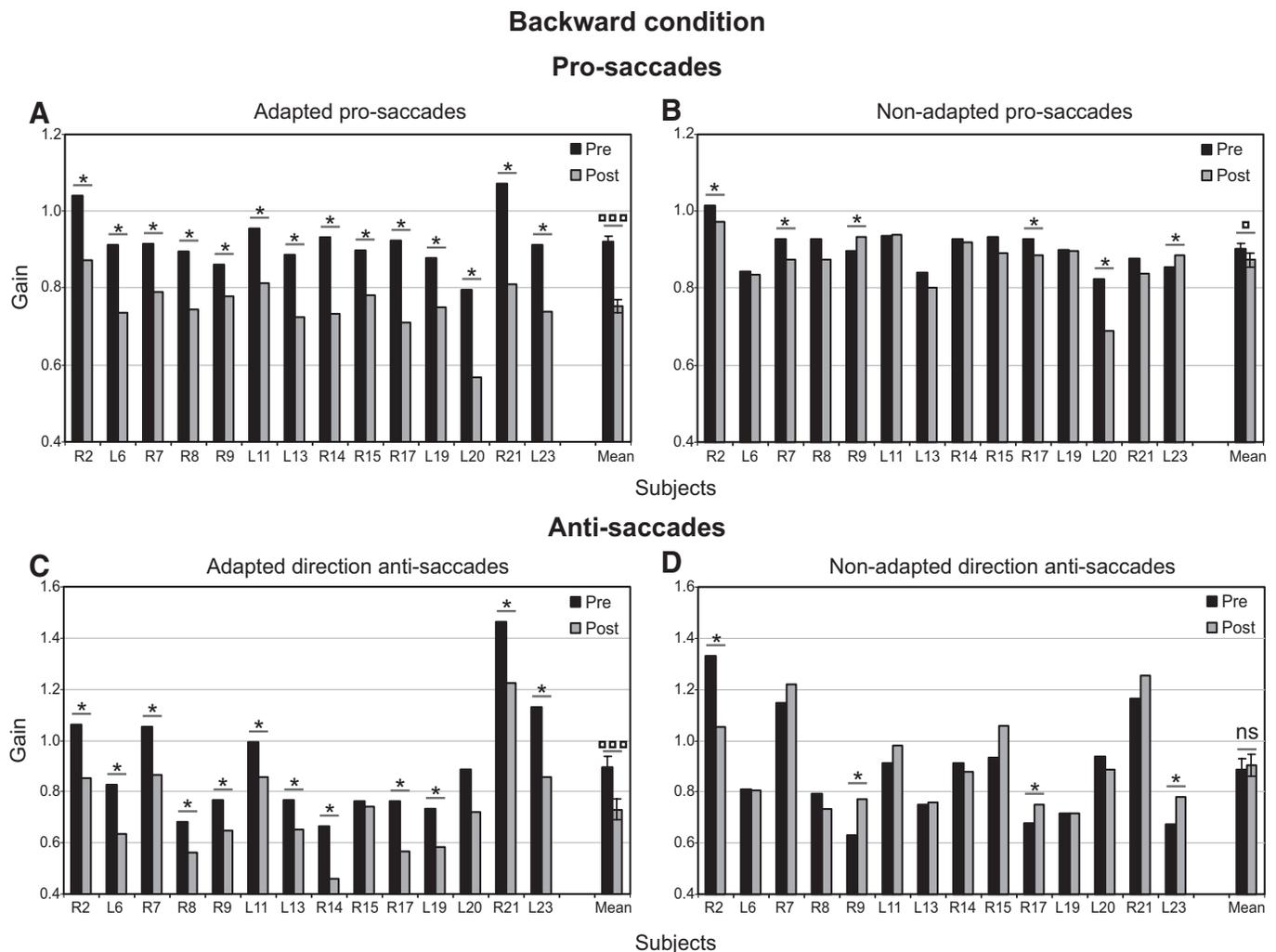


FIG. 3. Preadaptation and postadaptation gain in the backward condition for all subjects. *A* and *B*: adapted pro-s and the nonadapted pro-s data, respectively. *C* and *D*: adapted direction antisaccade (anti-s) and the nonadapted direction anti-s data, respectively. Asterisks (*) indicate for each subject statistically significant gain changes in postadaptation relative to preadaptation (unpaired *t*-test, $P < 0.05$). At the group level, paired *t*-tests were used to measure significant gain changes in postadaptation relative to preadaptation and these significant changes are indicated by □ ($P < 0.05$) and □□ ($P < 0.001$). Each subject is identified by L or R to indicate the direction of adapted pro-s (leftward and rightward, respectively).

$$\text{Transfer index} = \frac{\text{Adapted direction antisaccade gain change}}{\text{Adapted prosaccade gain change}} \times 100$$

The index of adaptation transfer averaged over all subjects was $106.5 \pm 9.9\%$. This mean value is statistically different from 0 (*t*-test, $P < 0.001$) but not from 100% ($P = 0.52$).

Thus for the backward condition, the results indicate a full transfer of adaptation from adapted pro-s to adapted direction anti-s without any significant change of nonadapted direction anti-s.

Forward condition. At the individual level, few subjects showed a significant modification of anti-s gain in postadaptation relative to preadaptation: five subjects for adapted direction anti-s and two for nonadapted direction anti-s (Fig. 4, *C* and *D*, respectively). At the group level, the mean gain of adapted direction anti-s increased by $2.0 \pm 3.4\%$, whereas that of nonadapted direction anti-s decreased by $1.12 \pm 3.1\%$. These small changes were not statistically significant (paired *t*-test, $P = 0.45$ and 0.47 , respectively). In addition, a one-way ANOVA failed to reveal any significant effect of the direction factor (adapted direction vs. nonadapted direction, $P = 0.50$).

In conclusion, during forward adaptation, there was no reliable transfer of pro-s adaptation to either type of anti-s.

Control experiment: pseudoadaptation of rightward saccades

To control for nonspecific factors (e.g., fatigue, attention) that may have contributed to the effects revealed in the main experiment, we conducted a control experiment involving a pseudoadaptation session (see METHODS).

The rightward pro-s gain remained unchanged during the pseudoadaptation phase because a one-factor ANOVA failed to detect a significant effect of the “blocks of trials” factor on saccadic gain change. On average, the postadaptation gain of saccades made in the pseudoadapted direction increased by $1.2 \pm 1.2\%$ relative to preadaptation, a change that did not reach statistical significance (paired *t*-test, $P = 0.31$). The postadaptation gain of pro-s made in the nonpseudoadapted direction slightly but significantly decreased by $2.2 \pm 1.1\%$ relative to preadaptation (paired *t*-test, $P = 0.045$). Moreover, the mean variations of anti-s gain in postadaptation relative to preadaptation were small and did not reach significance (right-

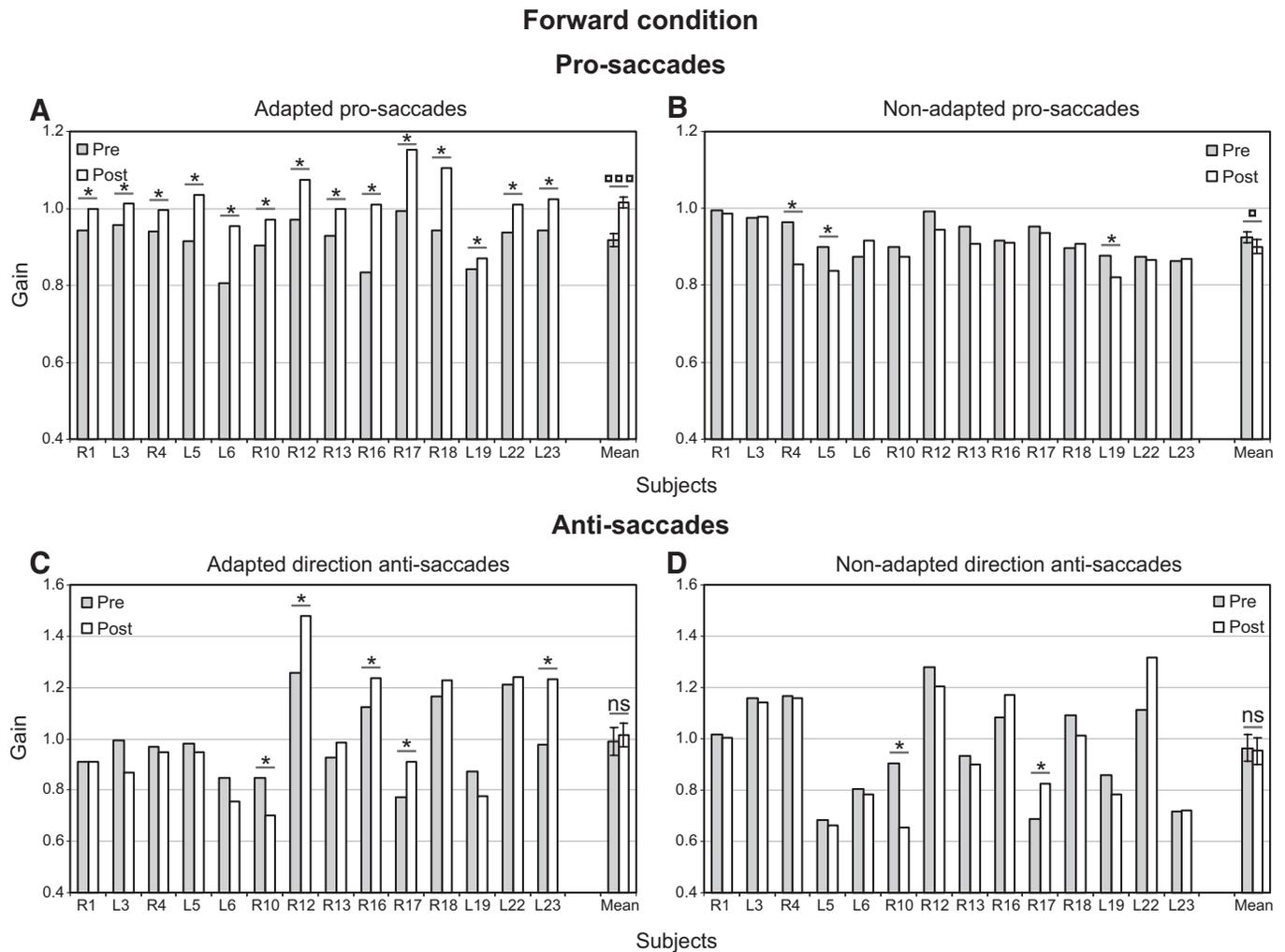


FIG. 4. Preadaptation and postadaptation gains in the forward condition for all subjects. Same conventions as in Fig. 3.

ward and leftward anti-s: -0.1 ± 3.8 and $+0.7 \pm 4.4\%$, paired *t*-test, $P > 0.66$).

Thus the variations of pro-s and anti-s gain due to nonspecific factors were weak during the pseudoadaptation session.

Summary of results

COMPARISON BETWEEN MAIN EXPERIMENT AND CONTROL EXPERIMENT. Figure 5 illustrates the mean gain changes for the control and main experiments, separately for the forward and backward conditions. In the main experiment, gain changes in postadaptation relative to preadaptation were highly significant for the adapted pro-s and were weak, but significant, for nonadapted pro-s. To quantitatively evaluate whether the gain changes for the nonadapted pro-s were similar to those induced in the control experiment, pro-s gain changes between pre- and postadaptations were submitted separately for the backward and forward conditions to a two-way ANOVA with the factors experiment (main vs. control) and saccadic direction (adapted vs. nonadapted). For both backward and forward conditions, the effects of the experiment and direction factors and of the interaction were all significant ($P < 0.001$). This interaction indicated that the difference of pro-s gain changes between the main experiment and the control experiment reached signifi-

cance only for the adapted pro-s, but not for the nonadapted pro-s (post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$ and $P > 0.60$). This latter result showed that the slight gain changes of nonadapted pro-s observed in the main experiment resulted from a nonspecific effect.

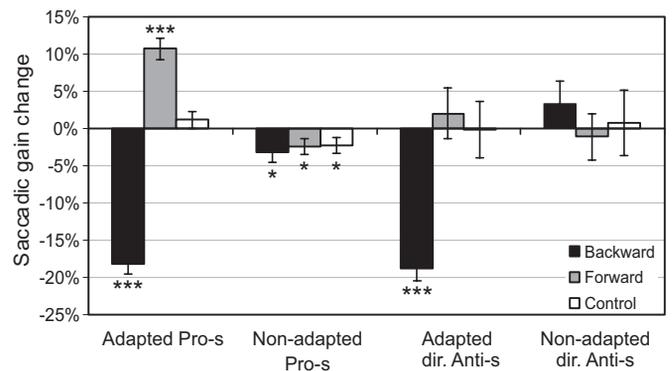


FIG. 5. Summary of results. Mean saccadic gain changes in the main experiment and in the control experiment. Results of backward adaptation condition are shown with black bars; data of forward adaptation condition are shown with gray bars and data of control experiment are shown with white bars. Statistically significant differences of gain changes with respect to 0 are indicated by * ($P < 0.05$) and *** ($P < 0.001$).

COMPARISON BETWEEN BACKWARD CONDITION AND FORWARD CONDITION IN THE MAIN EXPERIMENT. Finally, we tested the differences between the backward and forward conditions using two two-way ANOVAs (condition \times saccade direction) on gain changes of pro-s and anti-s, separately. Both factors had a significant effect ($P < 0.001$) but no interaction was identified ($P = 0.48$) on pro-s gain changes. This analysis confirmed that, in both forward and backward conditions, pro-s gain changes were higher for the adapted direction than those for the nonadapted direction (post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$). The analysis also demonstrated that the backward adaptation session induced a greater gain change than that of the forward adaptation (18.1 ± 1.4 vs. $10.7 \pm 1.5\%$, post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$).

Moreover, the effects of the condition factor ($P < 0.05$), the saccade direction factor ($P < 0.001$) and the interaction ($P < 0.01$) were all significant on anti-s gain changes. These results showed that modifications of adapted direction anti-s in the backward adaptation condition differed strongly from the adapted direction and nonadapted direction anti-s gain changes in forward condition (post hoc Fisher's LSD test, $P < 0.001$).

DISCUSSION

This study revealed two appreciable differences between backward adaptation and forward adaptation of reactive saccades. The first, which has been identified in previous studies with monkeys (Noto et al. 1999; Straube et al. 1997), is that backward adaptation induced stronger adaptive changes in pro-s gain than did forward adaptation. The second difference is that backward adaptation transferred fully to adapted direction anti-s but not to nonadapted direction anti-s, whereas forward adaptation did not produce any significant transfer to either adapted direction or to nonadapted direction anti-s. These findings were specifically related to adaptation processes because no such amplitude changes were observed in the control experiment.

Comparisons between backward and forward adaptations

TIME COURSE OF ADAPTATION AND AMOUNT OF GAIN CHANGE. Forward adaptation was more difficult to induce than backward adaptation: 100% of the subjects (14/14) adapted to backward steps but only 74% (14/19) adapted to forward steps. In addition, for the backward condition, the changes in pro-s gain developed quickly and followed an exponential time course (Deubel et al. 1986; Straube et al. 1997). In comparison, for the forward condition, gain changes followed a slower time course with higher intersubject variability. Even after excluding subjects that did not show any significant gain change in the forward condition, the mean rate of forward adaptation remained much smaller ($10.7 \pm 1.5\%$) than that of backward adaptation ($18.1 \pm 1.4\%$).

Note that in both conditions and, as already reported in several studies (see Alahyane et al. 2007 for references), there was some decrease of the adaptation effect in the postadaptation relative to the end of the adaptation phase. This apparent reduction of adaptation could be related to the involvement of strategic—conscious or unconscious—factors that add their effect to the true effect of adaptation. In the present study, all analyses were based on the aftereffect measured during the

postadaptation phase, to minimize the contribution of these nonspecific factors.

TRANSFER OF ADAPTATION TO ANTISACCADES. One of the most remarkable findings of the present study is the strong difference of the patterns of adaptation transfer to anti-s between backward and forward conditions and, notably, the absence of any significant modification of anti-s after forward adaptation. Could this lack of transfer to both adapted and nonadapted direction anti-s be simply explained by an insufficient amount of forward adaptation? According to this hypothesis, a transfer of adaptation to anti-s could have been obtained if a longer adaptation session and/or a larger target step was used. However, this hypothesis is not supported by our data. First, among the five subjects who showed an amount of adaptation greater than the group mean value (subjects L5, L6, R16, R17, and R18 in Fig. 4A), only one demonstrated a significant transfer to adapted direction anti-s and only one showed a significant transfer to both adapted direction and nonadapted direction anti-s. Second, at the group level, the mean amount of forward adaptation ($10.7 \pm 1.5\%$) was theoretically sufficient to induce a significant gain change of adapted direction anti-s. Indeed, applying the ratio of the amounts of adaptation obtained between the backward and forward conditions ($18.1 / 10.7$) to the amount of backward adaptation transfers predicts a $+11.1\%$ gain change of adapted direction anti-s after forward adaptation, which is more than fivefold larger than the actual gain change ($+2.0\%$). Thus altogether, these observations support our conclusion that the forward adaptation readily failed to significantly transfer to either adapted direction or nonadapted direction antisaccades.

POSSIBLE INTERPRETATION. The differences between backward and forward adaptations we identified are compatible with—and complement—some other previously reported differences. Indeed, it has been shown that backward adaptation is easier to achieve than forward adaptation (Noto et al. 1999; Straube et al. 1997) and that forward adaptation has a weaker eye-position-related specificity than that of backward adaptation (Alahyane and Péliouss 2004).

A possible explanation of the differences between these two kinds of adaptation is related to the natural tendency of the saccadic system to generate hypometric primary saccades (Henson 1978). The physiological role of this hypometria could be to allow the neural representation of the target to stay in the same hemisphere following the production of the primary saccade. Alternatively, this hypometria tendency would allow minimizing the total saccadic flight time to reach a peripheral target (Harris 1995). In any case, backward adaptation might have acquired an evolutionary advantage over forward adaptation because it reestablishes and/or maintains saccade hypometria. Indeed, if the saccadic system tolerates hypometria, the error induced by the intrasaccadic target step in forward adaptation might not be a very powerful signal to drive adaptation. Note also that the observed advantage of the backward adaptation relative to the forward adaptation is compatible with the hypothesis that error signals involved in saccadic adaptation are not simply the postsaccadic retinal input (Bahcall and Kowler 2000). Indeed, if it were the case, forward adaptation would be instead favored by a larger postsaccadic retinal input because of the natural hypometria tendency.

The strong differences between backward and forward adaptations revealed by our study are particularly highlighted by the different patterns of transfer to anti-s. These differences suggest that separate mechanisms are involved in these two adaptation conditions. The findings that separate plasticity mechanisms subtend gain increase and gain decrease are consistent with recent studies (monkey: Catz et al. 2008; Kojima et al. 2004; humans: Golla et al. 2008; Hernandez et al. 2008) and should be taken into consideration when designing new paradigms to address the neural mechanisms underlying saccadic plasticity. Note that a similar dissociation between adaptive increase and decrease of eye movement amplitude has also been observed for other oculomotor behaviors, such as the vestibuloocular reflex (Kimpo et al. 2005; Li et al. 1995) and the smooth pursuit response (Ono and Mustari 2007). Interestingly, adaptation of all these eye movements is under cerebellar control.

Do adaptation mechanisms affect early or late sensorimotor processes?

The full transfer of backward adaptation from pro-s to the adapted direction anti-s and the lack of transfer to the non-adapted direction anti-s allow us to functionally localize the site of adaptation with respect to the spatial inversion process, which takes place in the antisaccade task (Munoz and Everling 2004). Two cortical areas have been proposed to participate in this spatial inversion of a sensory vector into a motor vector. In monkeys, the lateral intraparietal area (LIP) contains some visual neurons showing an activity time-locked to the appearance of the target in the ipsilateral visual hemifield during a memory-delayed antisaccade task (Zhang and Barash 2000). This neural response has been qualified "paradoxical activity" because it is, based on its timing, a visual activity associated with a target that does not fall in the receptive field of the neurons but in its mirror location in the "opposite" hemifield, thus representing a possible neural signature of the vector inversion process. In humans a case study of a parietal patient (Nyffeler et al. 2007) and a magnetoencephalography (MEG) study in healthy subjects (Van Der Werf et al. 2008) recently pointed out that this visual vector inversion for antisaccade generation could occur in the posterior parietal cortex (in a putative homologous area to the monkey LIP). The second structure that could be involved in vector inversion is the frontal eye field (FEF), as suggested by a recent MEG study in normal human subjects (Moon et al. 2007). Therefore based on these studies and on our findings, we propose that backward adaptation of reactive saccades occurs downstream from the vector inversion process, that is, in subcortical areas involved in the encoding of saccadic motor commands.

This hypothesis is in line with previous proposals that saccadic adaptation involves motor stages and may take place under cerebellar control at the level of the superior colliculus or the brain stem (Alahyane et al. 2004, 2007; Edelman and Goldberg 2002; Frens and van Opstal 1994, 1997; Hopp and Fuchs 2002; Kojima et al. 2008; Melis and Van Gisbergen 1996; Takeichi et al. 2005, 2007; Wallman and Fuchs 1998). However, such a mechanism cannot be extended to voluntary saccades. Studies of reciprocal adaptation transfer have shown that saccadic adaptation mechanisms are partially segregated between reactive and voluntary saccades (Alahyane 2007;

Collins 2006; Deubel 1995; Erkelens 1993; Fujita 2002). Moreover, Cotti et al. (2007) demonstrated that the adaptation of voluntary saccades transfers to hand movements, whereas adaptation of reactive saccades does not. These results suggest that the neural substrates of adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, include early stages of saccade preparation devoted to the encoding of the visual target. This conclusion, however, seems to be refuted by a recent study showing that backward adaptation of so-called *intentional saccades* transfers to motor, but not sensory, antisaccades (Collins et al. 2008). However, this apparent contradiction can be related to the fact that the overlap paradigm used by these authors may have elicited saccades that actually belong to the reactive saccade category of the present study (similar latencies), explaining that the same pattern of transfer to antisaccades was found. Thus the findings of Collins et al. (2008) may actually reinforce our hypothesis that the neural substrates of the backward adaptation of reactive saccades takes place downstream from the vector inversion process.

However, in forward adaptation, the lack of significant transfer to either type of anti-s prevents us from making any inference about the neural control of adaptive lengthening of saccades. In particular, this finding does not allow us to localize the site of forward adaptation with respect to the spatial inversion involved in anti-s generation. Besides providing strong evidence of separate neural substrates for forward adaptation and for backward adaptation, this observation unexpectedly suggests that the former are not recruited for anti-saccade generation as well. Thus the disclosure of neural centers involved in forward adaptation of reactive saccades awaits further behavioral and neurophysiological investigation.

In conclusion, this study demonstrates different properties for backward and forward adaptations. These findings strongly support the hypothesis of separate mechanisms for the two kinds of adaptation of reactive saccades. The pattern of transfer to anti-s suggests that the principal site of backward adaptation is located at a sensorimotor level downstream from the vector inversion process of antisaccades, whereas the complete lack of transfer of forward adaptation fails to supply any additional argument on its neural site.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the subjects who participated in the study. Experiments were performed in the "Mouvement et Handicap" Institut Fédératif de Neurosciences de Lyon platform (Lyon, France).

GRANTS

This work was supported by an Agence National pour la Recherche grant and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U864. D. Pélisson was supported by Centre National de la Recherche Scientifique. D. P. Munoz was supported by the Canada Research Chair Program.

REFERENCES

- Alahyane N, Devauchelle AD, Salemme R, Pélisson D. Spatial transfer of adaptation of scanning voluntary saccades in humans. *Neuroreport* 19: 37–41, 2008.
- Alahyane N, Koene A, Pélisson D. Transfer of adaptation from visually guided saccades to averaging saccades elicited by double visual targets. *Eur J Neurosci* 20: 827–836, 2004.
- Alahyane N, Pélisson D. Eye position specificity of saccadic adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 123–130, 2004.
- Alahyane N, Salemme R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pélisson D. Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135: 107–121, 2007.

- Albano JE.** Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res* 36: 2087–2098, 1996.
- Awatier H, Lappe M.** Perception of visual space at the time of pro- and anti-saccades. *J Neurophysiol* 91: 2457–2464, 2004.
- Bahcall DO, Kowler E.** The control of saccadic adaptation: implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res* 40: 2779–2796, 2000.
- Brown MRG, Goltz HC, Vilis T, Ford KA, Everling S.** Inhibition and generation of saccades: rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *Neuroimage* 33: 644–659, 2006.
- Catz N, Dicke PW, Thier P.** Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 7309–7314, 2008.
- Collins T, Doré-Mazars K.** Eye movement signals influence perception: evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res* 46: 3659–3673, 2006.
- Collins T, Vergilino-Perez D, Delisle L, Doré-Mazars K.** Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J Neurophysiol* 99: 2708–2718, 2008.
- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pélisson D, Vercher JL.** Adaptation of voluntary saccades, but not reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98: 602–612, 2007.
- Dafoe JM, Armstrong IT, Munoz DP.** The influence of stimulus direction and eccentricity on pro- and anti-saccades in humans. *Exp Brain Res* 179: 563–570, 2007.
- Deubel H.** Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35: 3529–3540, 1995.
- Deubel H, Wolf W, Hauske G.** Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum Neurobiol* 5: 245–253, 1986.
- Edelman JA, Goldberg ME.** Effect of short-term saccadic adaptation on saccades evoked by electrical stimulation in the primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 87: 1915–1923, 2002.
- Erkelens CJ, Hulleman J.** Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp Brain Res* 93: 157–164, 1993.
- Everling S, Fischer B.** The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 36: 885–899, 1998.
- Frens MA, van Opstal AJ.** Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res* 100: 293–306, 1994.
- Frens MA, van Opstal AJ.** Monkey superior colliculus activity during short-term saccadic adaptation. *Brain Res Bull* 43: 473–483, 1997.
- Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M.** Selective and delay adaptation of human saccades. *Cogn Brain Res* 13: 41–52, 2002.
- Golla H, Konstantin T, Haarmeier T, Catz N, Barash S, Thier P.** Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27: 132–144, 2008.
- Hallett PE.** Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res* 18: 1279–1296, 1978.
- Harris CM.** Does saccadic undershoot minimize saccadic flight-time? A Monte-Carlo study. *Vision Res* 35: 691–701, 1995.
- Henson D.** Corrective saccades: effects of altering visual feedback. *Vision Res* 18: 63–67, 1978.
- Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schors CM.** How does saccade adaptation affect visual perception. *J Vis* 8: 1–16, 2008.
- Hopp JJ, Fuchs AF.** Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp Brain Res* 144: 538–548, 2002.
- Hopp JJ, Fuchs AF.** The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72: 27–53, 2004.
- Kimpo RR, Boyden ES, Katoh A, Ke MC, Raymond JL.** Distinct patterns of stimulus generalization of increases and decreases in VOR gain. *J Neurophysiol* 94: 3092–3100, 2005.
- Kojima Y, Iwamoto Y, Robinson FR, Noto CT, Yoshida K.** Premotor inhibitory neurons carry signals related to saccade adaptation in the monkey. *J Neurophysiol* 99: 220–230, 2008.
- Kojima Y, Iwamoto Y, Yoshida K.** Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J Neurosci* 24: 7531–7539, 2004.
- Li J, Smith SS, McElligott JG.** Cerebellar nitric oxide is necessary for vestibulo-ocular reflex adaptation, a sensorimotor model of learning. *J Neurophysiol* 74: 489–494, 1995.
- McLaughlin SC.** Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 2: 359–362, 1967.
- Melis BJ, Van Gisbergen JA.** Short-term adaptation of electrically induced saccades in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 76: 1744–1758, 1996.
- Miller JM, Anstis T, Templeton WB.** Saccadic plasticity: parametric adaptive control feedback. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7: 356–366, 1981.
- Moon SY, Barton JJS, Mikulski S, Polli FE, Cain MS, Vangel M, Hamalainen MS, Manoach DS.** Where left becomes right: a magnetoencephalographic study of sensorimotor transformation for antisaccades. *Neuroimage* 36: 1313–1323, 2007.
- Munoz DP, Everling S.** Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of the eye movement. *Nature* 5: 218–228, 2004.
- Noto C, Watanabe S, Fuchs AF.** Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccadic gain and direction. *J Neurophysiol* 81: 2798–2813, 1999.
- Nyffeler T, Rivaud-Péchéux S, Pierrot-Deseignilly C, Diallo R, Gaymard B.** Visual vector inversion in the posterior parietal cortex. *Neuroreport* 18: 917–920, 2007.
- Ono S, Mustari MJ.** Horizontal smooth pursuit adaptation in macaques after muscimol inactivation of the dorsolateral pontine nucleus (DLPN). *J Neurophysiol* 98: 2918–2932, 2007.
- Seidlits SK, Reza T, Briand KA, Sereno AB.** Voluntary spatial attention has different effects on voluntary and reflexive saccades. *Scientific World J* 3: 881–902, 2003.
- Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR.** Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77: 874–895, 1997.
- Takeichi N, Kaneko CRS, Fuchs AF.** Discharge of monkey nucleus reticularis tegmenti pontis neurons changes during saccade adaptation. *J Neurophysiol* 94: 1938–1951, 2005.
- Takeichi N, Kaneko CRS, Fuchs AF.** Activity changes in monkey superior colliculus during saccade adaptation. *J Neurophysiol* 97: 4096–4107, 2007.
- Van Der Werf J, Jensen O, Fries P, Medendorp WP.** Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *J Neurosci* 28: 8397–8405, 2008.
- Wallman J, Fuchs AF.** Saccadic gain modification: visual error drives motor adaptation. *J Neurophysiol* 80: 2405–2416, 1998.
- Zhang M, Barash S.** Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature* 408: 971–975, 2000.

Chapitre V. Adaptation et signaux de copie efférente

Notre cerveau est capable de simuler la réalisation d'un mouvement et d'en prédire les conséquences sensorielles. Dans le cas des mouvements saccadiques, il peut prédire l'entrée rétinienne qui sera obtenue après une saccade, contribuant ainsi à l'exploration visuelle et à la préparation de saccades à venir. Quand par exemple, nous produisons des séries de saccades, en réponse à la présentation de deux cibles flashées, la programmation de la seconde saccade nécessite des informations concernant le déplacement oculaire effectué lors de la première saccade. Ces informations proviendraient d'une copie efférente de la commande envoyée aux muscles oculaires. Les mécanismes d'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude de saccades réactives et volontaires reposent sur des mécanismes séparés. Une façon d'appréhender le niveau auquel se mettent en place ces mécanismes est d'établir le niveau fonctionnel relatif entre le(s) site(s) d'adaptation et la copie efférente.

Le but de cette étude était de déterminer à quel niveau se mettent en place les différents types d'adaptation saccadique par rapport à la copie efférente utilisée pour la programmation de séquences de saccades. Dans des sessions séparées, nous avons adapté en augmentation ou en diminution d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires, dirigées uniquement vers la droite. Avant et après chacune de ces quatre sessions d'adaptation, les sujets réalisaient deux tâches de séquences de deux saccades successives, avec la première saccade pouvant être dans la direction adaptée (vers la droite) ou dans la direction non-adaptée (vers la gauche). Lorsque la première saccade était dans la direction adaptée, cela permettait de tester l'effet de l'adaptation sur la programmation de la seconde saccade. Lorsque la deuxième saccade de la séquence était dirigée vers la droite (direction adaptée), ceci nous permettait d'évaluer si l'adaptation pouvait transférer à la deuxième saccade.

Les résultats de cette étude montrent que suite à chacune des quatre adaptations, la seconde saccade compense pour les changements adaptatifs de la première saccade. Ceci implique que la copie efférente représente alors le mouvement effectué (adapté) et non pas le mouvement désiré (non-adapté). Lorsque la deuxième saccade de la séquence est dans la direction adaptée, seule l'adaptation en diminution d'amplitude, et non celle en augmentation, entraîne des changements de cette saccade.

Ces données mettent en évidence une nouvelle différence entre adaptation en augmentation et adaptation en diminution d'amplitude, montrant à nouveau l'existence de mécanismes séparés pour ces deux processus. De plus, l'existence d'une compensation de l'adaptation d'une saccade lors de la programmation de la saccade suivante indique que les mécanismes de

plasticité oculomotrice sont localisés en amont de la copie efférente. Comme l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives prend place à proximité des sorties motrices, la copie efférente utilisée pour la programmation de saccades subséquentes est produite également à une étape tardive de la transformation sensori-motrice.

Functional levels of oculomotor plasticity and of eye position extra-retinal signals: effect of saccadic adaptation on two-saccade sequences

M. Panouilleres, R. Salemme, C. Urquizar, D. Pelisson

Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR5292, University Lyon 1, IMPACT (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition) Team, France

Abstract

Accuracy of saccadic eye movements is maintained throughout life thanks to adaptation mechanisms. These mechanisms rely on partially separate neural substrates for reactive and voluntary saccades. Moreover, the adaptive shortening and lengthening of saccades also depend on different processes. When executing sequences of saccades in response to two rapidly flashed targets, programming the 2nd saccade requires information regarding the ocular displacement achieved during the 1st saccade. This information is thought to result from an efference copy of the oculomotor commands. To assess the functional levels of saccadic adaptation and ocular efference copy, we tested whether the efference copy codes for the desired or effective eye displacement by adaptively modifying the 1st saccade amplitude and by searching for any associated change of the 2nd saccade. In four separate sessions, reactive and voluntary **rightward** saccades were adaptively shortened or lengthened. Before and after each adaptation session, subjects performed sequences of two successive saccades. We found that, when the 1st saccade of the sequence was in the adapted direction, the 2nd saccade compensated for the adaptive changes of the 1st saccade amplitude, irrespective of the type of adaptation. This finding indicates that adaptation mechanisms take place upstream from the locus where the efference copy encoding the effective eye displacement originates. Moreover, when the 1st saccade of the sequence was in the non adapted direction, only adaptive shortening, but not adaptive lengthening, transferred to the 2nd saccade. This last observation provides additional evidence for the existence of separate mechanisms for adaptive lengthening and shortening saccades.

Introduction

Our movements allow us to interact with the surrounding world, via physical action (e.g.: displacing an object through hand/arm movements) and/or via acquisition of information (e.g.: detecting roughness or temperature of an object through tactile exploration). The contribution of the motor system in acquisition of information is particularly potent for vision. Indeed, because high visual acuity is restricted to the central part of the retina, saccadic eye movements are necessary for collecting detailed visual information. Thus, a series of different snapshots of the visual scene is provided by retinal input following each saccade. How these different snapshots are assembled by the brain and how a stable and continuous vision is maintained despite disruptions of visual input due to saccadic eye movements have been the subject of discussions for centuries and more recently, of behavioural, neurophysiological and theoretical studies (Haarmeier et al., 1997; Hamker et al., 2008; Niemeier et al., 2003; Wurtz, 2008; Wurtz et al., 2011). There is a large consensus about the brain capability to predict the retinal input sampled after the saccade, helping both visual exploration and the generation of subsequent saccades (Wurtz, 2008). Regarding saccade production, this prediction capability has been demonstrated in double-saccades tasks. These tasks have indeed shown that both monkey and human subjects can generate two accurate saccades in response to the rapid succession of two flashed targets, even when the second target disappears during the latency period of the first saccade (Hallett and Lightstone, 1976 – see for review: Pisella et al., 2011). In the monkey, accurate second saccade is also observed when the first saccade is not elicited visually but rather by electrical microstimulation of the superior colliculus or of the brainstem reticular formation (Mays and Sparks, 1980; Schiller and Sandell, 1983; Sparks and Mays, 1983). In both cases, to perform accurately the second saccade without visual input, the brain needs to compensate for the eye displacement achieved during the first saccade and to keep track of this non-visual eye displacement information. In principle, this extra-retinal signal could be provided by proprioceptive information of eye position or by a copy of the motor command sent to the extra-ocular muscles (termed efference copy or corollary discharge). However, some empirical studies in the monkey have refuted the contribution of ocular proprioception (Guthrie et al., 1983; Lewis et al., 2001; Sparks and Mays, 1983) and it is now widely accepted that the extra-retinal signals used to plan subsequent saccades are based on an efference copy signal (Keller, 1981; Moschovakis et al., 1996; Robinson, 1975).

Saccade accuracy is also maintained over longer time-scales thanks to adaptation mechanisms. These mechanisms induce progressive modifications of saccade amplitude to

compensate for enduring errors. In the laboratory, saccadic adaptation can be induced by systematically stepping the visual target during the saccade of the subject, generating an error between the saccade end position and the target position. By repeating this intra-saccadic target step in successive trials, saccade amplitude is progressively modified to allow the eyes to get closer to the stepped target position. Initially designed for reactive saccades, this double-step target paradigm (McLaughlin, 1967) has been modified to study also adaptation of voluntary saccades (Alahyane et al., 2007; Deubel, 1995b). Indeed, in our daily life, we mostly perform scanning voluntary saccades to explore objects present in our environment. Reactive saccades are less often produced and are aimed to track fast moving objects or new stimuli that suddenly appear in our visual field. Recent studies showed that the adaptation of these two saccade categories depends on partially separate mechanisms (Alahyane et al., 2007; Collins and Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Deubel, 1995b; Erkelens and Hulleman, 1993; Fujita et al., 2002; Hopp and Fuchs, 2002; Panouilleres et al., 2011; Zimmermann and Lappe, 2009 – for review see: Pelisson et al., 2010). Furthermore, saccades can be adaptively shortened (backward adaptation) or lengthened (forward adaptation) and several evidence suggest that these two adaptive changes also rely on different processes (Catz et al., 2008; Ethier et al., 2008; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Kojima et al., 2004; Noto et al., 1999; Panouilleres et al., 2009; Panouilleres et al., *in press*; Semmlow et al., 1989; Straube and Deubel, 1995; Zimmermann and Lappe, 2010). The mechanisms involved in adaptive control of saccades accuracy are still not entirely understood. One way to provide further insight into these mechanisms is to establish the functional level of the adaptation sites relative to the efference copy.

The main goal of the present study was then to investigate in Humans whether saccadic adaptation mechanisms take place upstream or downstream from the locus where the efferent copy originates. If the adaptation locus is located upstream (upstream hypothesis), then after adaptation the efference copy will still code for the true eye displacement achieved during adapted saccades. Thus, in a double-saccades task, the programming of second saccades will take into account the adaptive change of the preceding saccade and their metrics will compensate for this change (Figure 1A: upstream hypothesis). In contrast, if the adaptation mechanisms are located downstream relative to the locus where the efferent copy originates (downstream hypothesis), this latter will provide information about the desired (not actual) eye movement. In this case, the adaptive change of the saccade will not be compensated for by the subsequent saccade in a double-saccades task (Figure 1A: downstream hypothesis). This question was partially addressed before in monkey, for the adaptive lengthening and

shortening of reactive saccades and in human, for the adaptive shortening of reactive saccades (Collins, 2010; Dore-Mazars et al., 2006; Tanaka, 2003). In addition, we also tested in the present study the amount of transfer of each of the different adaptive changes to the second saccade of the sequence. Taking advantage of the directional selectivity of saccadic adaptation (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens and van Opstal, 1994; Miller et al., 1981), we adaptively modified the amplitude of saccades performed to the right, without change of leftward saccades. Before and after adaptation, subjects performed sequences of two saccades, with either the first or the second saccade executed in the adapted direction. When the **first saccade** was in the adapted direction (rightward), we found that its adaptive change of amplitude was compensated by the subsequent saccade, in agreement with the upstream hypothesis of adaptation locus. When the **second saccade** was in the adapted direction, its amplitude was modified after backward adaptation but not after forward adaptation, providing another evidence for separate processes governing backward and forward adaptation. Part of the data has appeared in the review by Pelisson et al (2010).

Material and Methods

Subjects

Eight volunteers participated in the experiments (6 women, 4 fully naïve subjects; mean age: 29.4 ± 7.9 years). All subjects had a normal or corrected to normal vision and gave their consent to participate. The study conformed to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

The study comprised four different sessions: backward adaptation (amplitude decrease) of reactive saccades, backward adaptation of voluntary saccades, forward adaptation (amplitude increase) of reactive saccades and forward adaptation of voluntary saccades. Four participants performed the 4 sessions. Three other subjects participated to only 3 sessions and the last one was tested only in the voluntary saccade forward session. The total number of subjects per session is presented in Table 1. For the volunteers who performed different sessions, the order of the sessions was counterbalanced between subjects and 5-7 days separated two sessions.

Apparatus

The experiment took place in a dark room with the subjects seating 57 cm from a 140 Hz computer screen (size: $30^\circ \times 40^\circ$ of visual angle) controlled by a Visual Stimuli Generation

system (CRS Cambridge, UK). Head movements were restrained by a chin rest and cheekbone rests. The participants were required to follow visual targets (0.6 cm black disks on a grey background) presented on the computer screen.

Vertical and horizontal positions of both eyes were monitored at 250 Hz and at a spatial resolution of 0.05° using an infra-red eye tracker (Eyelink II, SR Research, Canada). The eye tracker was calibrated before each recording session by asking the subjects to successively fixate 9 targets constituting a 28° high \times 38° wide rectangle. Software developed in the laboratory allowed the monitoring of eye movement data both for off-line analysis and for on-line modification of the visual display during primary saccades.

Experimental protocol

Adaptation phase

Reactive saccades

Adaptation of **rightward saccades** was induced using the double-step target paradigm (Figure 2A). At the beginning of a trial, the subjects gazed at a central fixation point (FP). After 1600, 1800 or 2000 ms, this FP was turned off and simultaneously a target appeared at $+8^\circ$ (right) along the horizontal meridian. During the saccadic response, when the ocular velocity reached an $85\text{-}95^\circ/\text{sec}$ threshold, the target stepped to a new position. This intra-saccadic step corresponded to 25% of the initial target eccentricity for the first 2 blocks of 24 trials (blocks a25, b25), to 30% for the following 24 trials (block c30), to 35% for the next 24 trials (block d35) and to 40% for the remaining 24 trials (block e40). In different sessions, the intra-saccadic target step was directed either toward the fixation point to induce backward adaptation or away from the fixation point to produce forward adaptation. The displaced target then remained visible for 800ms. Five hundred ms later a sound indicated the subject to direct its gaze back to the centre of the screen in preparation of the next trial.

Voluntary saccades

A modified version of the double-step target paradigm was used to adapt voluntary **rightward saccades** (Alahyane et al., 2007; Deubel, 1995b – Figure 2B). At the beginning of a trial, the subjects looked at a fixation point 4° above the horizontal meridian. Then, 1600 ms later, a circle appeared around the FP simultaneously with 2 targets: one target located 4° below the FP (centre of the screen) and the other one located $+8^\circ$ to the right of this target. After 500ms, the disappearance of the circle signalled the subject to make a vertical saccade to look at the target below the FP and then a horizontal saccade to the lateral target. During

the horizontal (voluntary) saccade, when the ocular velocity reached the 85-95°/sec threshold, all the target set stepped horizontally toward the fixation point (backward condition) or away from the fixation point (forward condition). This intra-saccadic step corresponded to 25% of the lateral target eccentricity for the first 2 blocks of 24 trials (a25, b25), to 30% for the following 24 trials (c30), to 35% for the next 24 trials (d35) and to 40% for the remaining 24 trials (e40).

To maintain subjects' attention during this task and to favour as much as possible a voluntary triggering of the horizontal saccade, participants were asked to discriminate stimuli inside the 2 targets. These stimuli could be a complete 'E' or a truncated 'E' (2 pixels missing). At the end of the trial, the number of truncated 'E' seen during the trial (0, 1 or 2) was reported by manual key press.

Pre- and post-adaptation phases

Primary saccades in both horizontal directions were tested in pre- and post-adaptation. Because adaptation of saccades in one direction does not transfer to saccades performed in the opposite direction, leftward saccades served as a control. In each pre- and post-adaptation phase, subjects performed two different variations of a 2-saccades task (double-target and refixation). The common goal of these tasks was to test if the adaptive modification of the amplitude of the first saccade of a sequence would be compensated by the second saccade (rightward trials). The double-target task also evaluated if these compensations depended on the location of the second target. Finally, the refixation task further allowed us testing the transfer of adaptation to the second saccade of the sequence when this saccade was performed in the adapted direction (leftward trials).

Refixation task

In the refixation task, the subjects performed sequences of back and forth horizontal saccades. Each trial began with a central fixation point presented for 1600, 1800 or 2000 ms; then a target appeared randomly at +8° (right) or -8° (left). The target remained visible during the subjects' latency period and was turned off when the first saccade toward it reached a velocity threshold of 85-95°/sec. After the end of this saccade, the participants are required to make a second saccade without visual guidance, toward the remembered position of the fixation point.

The refixation task contained 24 trials. The twelve rightward trials (target at +8°) were aimed to test if the amplitude changes of the first saccade performed in the adapted direction

were compensated for by the second saccade. For the twelve leftward trials (target at -8°), we tested whether the second saccade (i.e. a memory-guided saccade generated in the same direction as, but starting from a different location (-8°) than, the adapted saccade) would be modified after adaptation (i.e. whether adaptation would transfer to this saccade).

Double-target task

The double-target task was composed of 2 blocks of 40 trials each: 28 rightward trials randomly intermixed with 12 leftward trials. In each double-target trial, 2 targets were flashed in rapid succession and the subjects were instructed to produce two saccades toward the targets remembered locations. The aim of this task was to see if the compensation of adaptation by the second saccade could depend of the second target position.

Thus, in rightward trials, the first target was presented at $+8^\circ$, but the 2nd target could appear at 7 different locations (Figure 3). These trials were intermingled with leftward trials, in which the first target was presented at -8° and the 2nd target appeared randomly at one of 3 different locations (6° above or below T1, and at the fixation point). After the central fixation period of 2100, 2300 or 2500ms, the first target (T1) appeared at $+8^\circ$ (right) or -8° (left), followed by the second target (T2) presented at one of the 9 possible locations. The first and second targets were presented for 120ms and 70ms respectively. Subjects were asked to wait until the disappearance of the second target before initiating the saccades.

Data analysis

Saccade parameters

Movements of both eyes were analyzed off-line with a custom program developed in the Matlab v.7.1 environment (Mathworks, MA., U.S.A.). The position and time of the beginning and end of all saccades were detected on the basis of a velocity threshold of $50^\circ/\text{sec}$ and were extracted from the mean data of the right and left eye. For the adaptation sessions, these parameters were identified only for the horizontal saccades. For the pre- and post-adaptation phases, 2 saccades were detected for each trial: the 2 horizontal saccades respectively directed toward T1 and FP in the refixation task and, in the double-target task, the first horizontal saccade toward T1 and the second (vertical, oblique or horizontal) saccade toward T2. In pre-adaptation, the saccade latencies were calculated as follow: 1st saccade latency was the delay between the 1st target appearance and the beginning of the 1st saccade and the 2nd saccade latency corresponded to the fixation time between the 1st and the 2nd saccade. Saccades

contaminated by a blink were eliminated, and pre- or post-adaptation trials in which saccades were generated in the incorrect order were also discarded.

Primary saccade amplitude was calculated as the difference between the final and initial eye positions. Saccade gain was calculated as the ratio between primary saccade amplitude and retinal error, i.e. the difference between target position and initial eye position.

For the adaptation phase, gain change for the saccade of trial n was calculated as follows:

Backward adaptation:

$$Gain\ change\ (n) = \frac{Mean\ gain\ a25 - Gain\ (n)}{Mean\ gain\ a25} \quad (1)$$

Forward adaptation:

$$Gain\ change\ (n) = \frac{Gain\ (n) - Mean\ gain\ a25}{Mean\ gain\ a25} \quad (2)$$

Thus, the mean gain in the first adaptation block was used as baseline; a gain decrease induced by the backward adaptation protocol and a gain increase elicited by the forward adaptation protocol are indicated by positive gain changes. Note that these calculations slightly underestimated the amount of adaptation, because saccade gain is already expected in the first adaptation block. However, the main objective of the present study was to compare adaptation and transfer between different conditions, a comparative analysis not affected by this general underestimation.

For the refixation and the double-target tasks, we computed the changes of gain in post-adaptation relative to pre-adaptation for the first rightward saccades, as a measure of adaptation transfer. Changes of initial position of the second saccades (i.e. endpoint of first saccade responses, including eventual corrective saccades between 1st and 2nd saccades) in post-adaptation relative to pre-adaptation were also computed. Then, we calculated the modifications of horizontal amplitude of the second saccades in post-adaptation relative to pre-adaptation. The relationship between these last two values represented the amount of compensation of second saccade for changes of first saccade. This relationship will be called “compensation relationship”. For each subject, these relationships were built separately for the refixation and for the double-target tasks. For comparison, similar plots were made for leftward trials in which the amplitude of the first saccade has not been adaptively modified.

A transfer of backward and forward adaptation to first rightward saccades will result respectively in negative and positive changes of the initial position of the second saccade (or

of first saccade amplitudes). The two hypotheses tested in this study provide the following predictions (Figure 1B. If the upstream hypothesis is true, the second saccade should compensate the changes of the first one and the slope of the compensation relationship will be close to -1. Conversely, if the downstream hypothesis is exact, the amplitude of the second saccade will not compensate for the adaptation, and so the slope of the compensation relationship will be close to 0.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the STATISTICA 9 software package. An ANOVA with “blocks of trials” (a25 versus b25 versus ... e40), “saccade type” (reactive versus voluntary) and “condition” (backward versus forward) was performed on the gain changes of the adaptation phase. Then, to check for each subject if the adaptation modified the 1st saccade of the double-saccades tasks, the gain of these saccades was compared between pre- and post-adaptation with an unpaired t-test, separately for the refixation and double-target tasks and for the four adaptation sessions. At the group level and separately for the four sessions, individual mean gains were compared between pre- and post-adaptation using paired t-tests. Two ANOVAs with the “saccade type” (reactive versus voluntary) and the “condition” (backward versus forward) factors were performed on the mean gain changes of the 1st rightward saccades, separately for the refixation and the double-target tasks. One-way ANOVAs testing the “T2 position” factor were performed on the compensation slopes of the double-target task for the 4 adaptation sessions to see if the compensation could depend on the 2nd target location. No effect of this factor was detected ($F[2,6] < 2.28$; $p > 0.18$), showing that the compensation was similar for all second target positions. Therefore, for the following analyses, new plots were built after pooling all T2 positions of the double-target task. An ANOVA with the “saccade type”, the “condition”, the “saccade direction” (adapted versus non-adapted) and the “task” (refixation versus double-target) factors was performed on all the slopes of the compensation relationships. To evaluate the amount of compensation, the compensation slopes were compared to 0 and -1 in separate t-tests.

The transfer of adaptation to the 2nd saccade of leftward trials in the refixation task was estimated for each subject by unpaired t-tests comparing the gain between pre- and post-adaptation. At the group level, the individual mean gains of the 2nd rightward saccade were compared between pre- and post-adaptation with paired t-tests. For each subject, we calculated the transfer index of the second rightward saccades (leftward trials) relative to the adaptive change of the first rightward saccade (rightward trials), using the following equation:

$$\text{Transfer Index} = \frac{\text{Gain change of returning rightward saccades}}{\text{Gain change of first rightward saccades}} \times 100 \quad (3)$$

A two-way ANOVA with the “saccade type” and “condition” factors was applied on transfer index. To evaluate the amount of transfer, the transfer indexes were compared to 0 % and 100% in separate t-tests. All significant ANOVAs were followed by post-hoc Fisher’s LSD test.

Error bars in the different figures are SEs. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The main aim of this study was to determine if the sites of adaptation are located upstream from or downstream of the site where the ocular efference copy originates. Reactive and voluntary saccades were adaptively shortened and lengthened in four different sessions. First, the properties of gain changes during the adaptation phase will be evaluated. Second, the transfer of these adaptive changes to the 1st saccade of sequences performed in the two double-saccades tasks (refixation and double-target) will be examined. Third, the compensation of these adaptive changes of the first saccade by the 2nd saccade will be measured. Lastly, we will evaluate if the adaptation of rightward saccades can transfer to 2nd saccades of a sequence.

Gain changes induced during the adaptation phase

The time-course of gain changes relative to the first block of adaptation phase (a25) is presented in Figure 4A for reactive saccades and in Figure 4B for voluntary saccades. For both saccade types, an effect of the “blocks of trials” factor (blocks \times saccade type \times condition ANOVA, see Methods) indicated that progressive changes of saccade gain were induced by the double-step target paradigm ($F[4,110]=54.9$, $p < 0.001$). Indeed saccade gain decreased across blocks of trials in the case of backward intra-saccadic target step whereas it increased for forward intra-saccadic target step (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.05$). In spite of similar size of target step, an effect of the “condition” factor is related to larger gain changes for backward adaptation than for forward adaptation ($F[1,110]=10.8$, $p < 0.01$). Especially, the gain change reached in the last adaptation block was significantly larger for backward adaptation than for forward adaptation of voluntary saccades (post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.05$), and this difference was almost significant in the case of reactive saccades

(post-hoc Fisher's LSD test, $p=0.056$). The absence of "saccade type" factor effect indicates that similar adaptation was induced for both saccade categories ($F[1,110]=0.27$, $p=0.60$). Indeed in backward condition, the saccadic gain was reduced in the last adaptation block (e40) relative to the first block by $-15.3 \pm 1.3\%$ for reactive saccades and $-15.3 \pm 2.4\%$ for voluntary saccades. In forward condition, the gain increased by $11.4 \pm 1.7\%$ for reactive saccades and by $10.7 \pm 1.0\%$ for voluntary saccades.

In conclusion, the intra-saccadic target step induced a similar gain modification of rightward reactive and voluntary saccades, but as expected, these gain changes were stronger with the backward step than with the forward one (Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouilleres et al., 2009; Semmlow et al., 1989; Straube et al., 1997; Straube and Deubel, 1995; Zimmermann and Lappe, 2010). We will now check that these adaptive changes transferred to the first rightward saccades of the double-saccade tasks.

Transfer of adaptation to the first rightward saccades of the refixation and double-target tasks

Refixation task

For the pre-adaptation phase of refixation, 1st saccades showed a mean latency of 277 ± 45.6 ms and 2nd saccades presented a mean latency of 543 ± 198.4 ms. All 12 subjects implicated in the backward condition (6 subjects for reactive saccades and 6 others for voluntary saccades) showed a significant gain decrease of their first rightward saccades (unpaired t tests, $p<0.05$). Across subjects, the gain decrease averaged $17.7 \pm 1.86\%$ for reactive saccades and $10.6 \pm 1.70\%$ for voluntary saccades (Figure 4C – paired t test, $p<0.01$). Among the 14 subjects who performed forward adaptation, 2 did not show any significant gain increase of their first rightward saccades in the voluntary saccade experiment (unpaired t tests, $p>0.05$). Because a significant level of modification of first rightward saccades was required to test the effect of adaptation on sequence of saccades, the results of these 2 subjects were discarded for the following analyses. Across the remaining subjects, the gain of the first saccade in the adapted direction statistically increased by $13.6 \pm 2.3\%$ after reactive saccades adaptation and by $11.3 \pm 1.9\%$ after voluntary saccades adaptation (Figure 4C, paired t test, $p<0.01$). As expected, the gain of the first leftward saccades (non-adapted direction) remained unchanged in all four conditions of adaptation (reactive and voluntary saccades after backward and forward adaptation, Table 2 – paired t test, $p>0.13$), in agreement with the known directional selectivity of saccadic adaptation (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens and van Opstal, 1994; Miller et al., 1981).

An ANOVA highlighted a main effect of the “saccade type” factor on the gain changes of the 1st rightward saccades ($F[1,20]=5.33$; $p<0.05$), but no effect of the “condition” factor, nor any interaction ($F[1,20]<1.40$, $p>0.24$). This effect arose mainly from a stronger gain modification of rightward saccades after backward adaptation of reactive saccades than of voluntary ones (post-hoc Fisher’s LSD test, $p<0.05$). This difference can be explained by the fact that the adaptation of voluntary saccades does not transfer completely to the reactive saccades that are produced in the refixation task (Alahyane et al., 2007; Collins and Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Deubel, 1995b; Erkelens and Hulleman, 1993; Fujita et al., 2002; Zimmermann and Lappe, 2009).

Double-target task

For the pre-adaptation phase of the double-target task, the mean saccadic latency was 487 ± 94.1 ms for 1st saccades and 510 ± 147.6 ms for 2nd saccades. In the backward adaptation condition, six subjects performed reactive saccades and 6 other subjects performed voluntary saccades. In both cases only 5 participants out of 6 presented a significant shortening of the first rightward saccades in the double-target task (unpaired t test, $p<0.05$). As for the refixation task, the two subjects without significant transfer were discarded from further analysis. At the group level, the gain of first rightward saccades decreased by 13.0 ± 3.4 % and by 9.8 ± 3.4 % after reactive and voluntary saccade adaptation, respectively (Figure 4D – paired t-test, $p<0.05$). In the forward condition, only 5 subjects out of 7 presented a significant increase of 1st rightward saccades gain after adaptation of reactive saccades and only 3 out of 7 showed a significant transfer of adaptation after voluntary saccades adaptation. After excluding these subjects, the average gain increase at the group level was 17.3 ± 8.5 % and 11.9 ± 4.0 % after forward adaptation of reactive and voluntary saccades respectively. However, because of the small number of subjects, these changes only approached significance level (paired t test, $p=0.06$ for reactive saccades adaptation and $p=0.08$ for voluntary saccades adaptation). Note also that one subject in the reactive adaptation experiment showed a 50.6 ± 7.7 % increase of gain (i.e. higher than the maximal intra-saccadic target step size), and was responsible for the high gain increase at the group level. As expected, when the first saccades were performed in the non-adapted direction (leftward trials), the gain was not modified in post-adaptation, except after forward adaptation of voluntary saccades where a significant increase of gain was detected (Table 2, paired t test, $p=0.02$).

An ANOVA with the “saccade type” and “adaptation condition” was performed on gain changes in post-adaptation relative to pre-adaptation for the first rightward saccades of the double-step task. No effect was found for this ANOVA ($F[1,14]=0.57$; $p>0.46$), suggesting that the modifications of gain were similar in this task whatever the condition or the type of adapted saccade.

In conclusion, for both the refixation and double-step tasks, most subjects presented significant modification of gain for first saccades performed in the adapted direction, and subjects who did not were more frequently observed after forward than backward adaptation (8 and 2 subjects, respectively). The following analyses, which address our main objectives, are based on the subjects who did show a significant effect of adaptation on their first rightward saccades.

Is the transfer of adaptation to the first rightward saccade compensated by the second saccade of the refixation and double-target tasks?

We plotted separately for each subject the amplitude changes of the second saccade as a function of the changes of its starting position: this relationship will be called “compensation relationship”. As defined in the Methods section, the upstream hypothesis predicted that the slope of the “compensation relationship” is close to -1. Conversely, the downstream hypothesis predicted that the slope of the “compensation relationship” is close to 0. Representative examples of this relationship, drawn from one subject of the refixation task, are plotted in Figure 5A and in Figure 5B. Data collected for the adapted and non-adapted directions are shown superimposed by different symbols. For backward adaptation of rightward saccades (Figure 5A), the initial positions of the second saccades are displaced toward the fixation point in post-adaptation relative to pre-adaptation (negative values). These adaptation-related modifications of starting position were compensated for by changes of the amplitude of the second saccade, which therefore landed close to the fixation point. For the forward adaptation (Figure 5B), the starting position of the second saccade is displaced away from the fixation point, due to adaptation of the first saccade. Again, this change was compensated by an increased leftward saccade which brought gaze toward the position of fixation point. In both conditions (backward and forward), when the first saccade is in the adapted direction, the amplitude of second saccade is negatively correlated with the large variability of its starting location (Figure 5, black lines). Note that this correlation is also observed when the first saccade is in the non-adapted direction (Figure 5, grey lines). This suggests that compensation mechanisms are similarly involved in the control of the second

saccade amplitude in the adapted and non-adapted states. The same plots were built for the double-target task but separately for the different horizontal positions of second target (not shown). Because there was no significant effect of the “T2 position” factor on the slopes of the double-target task (see Methods), new compensation plots were built after pooling all T2 positions.

The slopes of the compensation relationships did not differ according to the adapted saccade type, the condition, the direction of the first saccade (adapted versus non-adapted) or the task (four-way ANOVA -see Methods-, $F[1,64] < 2.01$; $p > 0.16$). This leads to several conclusions. First, the compensation of the adaptation by the second saccade was similar regardless of the type of adaptation and of the adapted saccade. Second, this compensation did not depend on the task (refixation or double-target). Third, the compensation by the second saccade was similar when it took place after an adapted saccade or a non-adapted one, suggesting that the adaptation did not modify the natural compensation of saccade variability.

To statistically evaluate the amount of compensation, the slopes of the compensation relationships were compared to -1 (Figure 6A and 6B). We found that, regardless of the saccade direction (adapted versus non-adapted), the task, the condition and the type of adapted saccade, the compensation slope never differed from -1 (except for non-adapted saccade in the double-step task after backward adaptation of voluntary saccades, $p < 0.01$). For saccades in the adapted direction, the compensation slopes statistically differed from 0 except for the refixation task after backward adaptation of voluntary saccades and for the double-target task after forward adaptation of voluntary saccades ($p > 0.05$). Moreover, for saccades in the non-adapted direction, slopes were significantly different from 0 for refixation task after backward adaptation of reactive and of voluntary saccades.

In conclusion, variations of first saccade amplitude related to natural variability or to adaptation are both compensated by amplitude changes of a second saccade. This suggests that the loci of backward and forward adaptation of reactive and voluntary saccades are located upstream from the site where the efferent copy originates.

Refixation task: does adaptation transfer to the second rightward saccade of a sequence?

In the leftward trials of the refixation task, a first leftward saccade was triggered toward the peripheral visual target, briefly followed by a second rightward saccade directed toward the remembered location of the fixation point. We tested if the adaptation transferred to this

second saccade produced in the adapted direction and if this transfer depended on the type of adapted saccades (reactive versus voluntary) or on the direction of the adaptation (backward versus forward).

When backward adaptation was induced, 5 subjects out of 12 showed a significant decrease of amplitude of the second rightward saccade (2 subjects for reactive saccades and 3 for voluntary saccades adaptation, unpaired t test, $p < 0.05$). Across all subjects (with or without significant amplitude change), there was a significant decrease of gain of $6.0 \pm 1.7\%$ after adaptation of reactive saccades and of $7.1 \pm 2.0\%$ after adaptation of voluntary ones (Figure 7A, paired t tests, $p < 0.05$). In the forward condition, only 1 subject out of 12 showed a significant increase of gain of second rightward saccade (after adaptation of reactive saccades, unpaired t test, $p < 0.01$). At the group level, the increase of gain of second rightward saccades was small ($1 \pm 2.0\%$ and $1.4 \pm 1.9\%$ after the adaptation of reactive and voluntary saccades, respectively) and not significant (Figure 7A, paired t tests, $p > 0.54$).

In figure 7B, the mean transfer index across subjects is presented for the different adaptation protocols (reactive vs. voluntary saccades, backward vs. forward target step). Adaptation transferred to second rightward saccades mainly after backward adaptation. A significant effect of the “condition” factor (two-way ANOVA, see Methods, $F[1,20]=8.8$, $p < 0.01$) revealed a stronger adaptation transfer of backward adaptation than of forward adaptation (significant for voluntary saccade adaptation and almost significant for reactive saccade, post-hoc Fisher’s LSD test, $p < 0.01$ and $p = 0.09$ respectively). For backward adaptation, the mean transfer index for reactive and voluntary saccades was statistically different from 0%, but also from 100% (t test, $p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). In the case of forward adaptation, the mean transfer index for reactive and voluntary saccades were significantly different from 100% (t tests, $p < 0.01$) but not from 0% (t tests, $p > 0.71$). Thus, after forward adaptation, no transfer occurred to second rightward saccades.

To conclude, backward adaptation partly modified the gain of second rightward saccades and this transfer was significant for both saccade types. In contrast, forward adaptation did not transfer to second rightward saccades, for both reactive and voluntary saccades.

Discussion

The main goal of the present study was to localize the site(s) of saccadic adaptation relative to the locus of the ocular efference copy. Reactive and voluntary saccades were adaptively

shortened and lengthened in separate sessions, and double-saccades tasks were performed before and after each of these four adaptation sessions. In both double-saccades tasks, the 2nd saccade compensated for backward and forward adaptation of reactive and of voluntary saccades. The second important finding of this study is that in the forward adaptation condition, adaptive changes of reactive and of voluntary saccades did not transfer to the second saccade of the refixation task, whereas a significant transfer could be disclosed in the backward adaptation condition. We will first discuss this new difference between forward and backward adaptation, and then interpret the data of compensation.

Difference of transfer of backward and forward adaptation to second saccades of the refixation task

In agreement with several previous studies (Cecala and Freedman, 2009; Ethier et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouilleres et al., 2009; Semmlow et al., 1989; Straube et al., 1997; Straube and Deubel, 1995; Zimmermann and Lappe, 2010), we found that forward adaptation was slower to develop and reached a smaller level than backward adaptation. Moreover, 8 subjects out of 14 did not show a significant after-effect in the refixation and the double-target tasks after forward adaptation. In contrast, only 2 subjects out of 12 did not present a significant decrease of gain after backward adaptation.

Interestingly, a new disparity between the two adaptive processes was detected in the present study. Indeed, forward adaptation did not significantly transfer to the 2nd saccade of the refixation task while backward adaptation did. The first possible explanation for this absence of transfer is that the second rightward saccade of the refixation task was a memory-guided saccade. Deubel (1995b) and Fujita et al (2002) adaptively decreased reactive saccades and voluntary saccades and subsequently measured the accuracy of memory-guided saccades. Whereas Deubel (1995b) did not find any transfer of backward adaptation from reactive saccades to memory-guided saccades, Fujita et al (2002) showed a significant transfer (~50%) between these 2 saccade categories. Moreover, these two studies agreed on the fact that also the backward adaptation of voluntary saccades partially but significantly transfers to memory-guided saccades. Hopp and Fuchs (2010) found a substantial transfer of backward adaptation from reactive saccades to memory-guided saccades, and only a partial transfer from memory-guided saccades to reactive ones. Altogether, for both reactive and voluntary saccades, backward adaptation seems to transfer to memory-guided saccades but only partially, which could account for the incomplete transfer to the second rightward (memory-guided) saccade

in our refixation task. Concerning forward adaptation of reactive saccades, Fujita et al (2002) also tested its effect on memory-guided saccades in 1 subject, and found a significant increase of gain of memory-guided saccades. In contrast only 1 of the 7 subjects tested in our study presented a significant increase of gain for the 2nd saccade of the refixation task. This difference between the two studies does not result from the number of adaptation trials (500 trials in Fujita et al.'s versus 120 trials in ours) because the changes of the (first) reactive saccades amplitude after forward adaptation appeared to be comparable between the two studies (see their Figure 3A, subject RK3 and RK4 and our Figure 4C). Alternatively, this difference could be related to a sampling bias in Fujita et al.'s study because only one subject was tested. Thus, the absence of transfer of forward adaptation to the 2nd saccade of the refixation task could signal a stronger specificity relative to saccade categories than backward adaptation.

The second potential explanation of this absence of transfer of forward adaptation to the 2nd saccade of the refixation task is an effect of eye position. Whereas the adaptation was induced on saccades initiated at the central eye position, the transfer was tested on the 2nd saccade initiated at a -8° eccentric position. The effect of eye position as a contextual cue for saccadic adaptation was tested previously using two different approaches. On the one hand, early studies (Albano, 1996; Deubel, 1995a; Frens and van Opstal, 1994; Semmlow et al., 1989) showed that backward and forward adaptations induced at a given position (mainly central position) fully transferred to other eye positions, suggesting the absence of specificity to eye position. On the other hand, studies using the second approach found that saccades starting at a given eye position could be adaptively decreased and simultaneously saccades with the same vector but starting at another eye position could be adaptively increased or at least could remain unchanged (Alahyane and Pelisson, 2004; Semmlow et al., 1989; Shelhamer and Clendaniel, 2002; Tian and Zee, 2010). Thus, this second approach suggests that adaptation is specific of eye position. This discrepancy between the two approaches may be only apparent, if it is assumed that eye position specificity exists but can be revealed only in the more demanding conditions of the second approach. However, current knowledge cannot exclude that this eye position specificity of adaptation could interact with the types of adapted saccades (reactive/voluntary), of tested saccades (memory-guided) and with the direction of adaptation (forward versus backward). Thus the possibility that eye position in our study interfered with the transfer to the 2nd saccade of the refixation task more for forward than backward adaptation cannot be ruled out.

We conclude that two factors could account for the absence of transfer of forward adaptation to 2nd saccade of the refixation task. First, forward adaptation, in contrast to backward adaptation, of reactive and voluntary saccades could rely on neural substrates not involved in memory-guided saccades generation. Second, forward adaptation could be more specific to the adapted eye-position than backward adaptation (but see Alahyane et al, 2004). Because the mechanisms of forward adaptation have not been entirely elucidated, none of these two explanations can be ruled out. In any case, our study provides new evidence for the existence of partially separate mechanisms underlying backward adaptation and forward adaptation.

Compensation of the adaptation by second saccade of the sequence

The main objective of this study was to assess whether the 2nd saccade of a sequence can compensate for the adaptive changes of the 1st saccade. We found a complete compensation when reactive and voluntary saccades were adaptively shortened or lengthened. Similar results were found in monkey for backward and forward adaptation of reactive saccades (Tanaka, 2003) and in humans for backward adaptation of reactive saccades (Collins, 2010; Dore-Mazars et al., 2006). Tanaka (2003) reported an amount of compensation near 80% in their double-target and refixation tasks, whereas in humans, compensation of 74% and of 50% was found by Collins (2010) and by Dore-Mazars et al (2006), respectively. The results from Tanaka (2003) and Collins (2010) are similar to those reported in the present study, as the mean compensation slopes after backward adaptation of reactive saccades were of -1.09 ± 0.16 (refixation task) and of -0.86 ± 0.08 (double-target task). The difference of compensation between Dore-Mazars et al.'s study (2006) and the other three studies could arise from the fact that their second saccades were produced in the adapted direction, rendering difficult to tease apart the amplitude changes related to compensation to those related to adaptation transfer.

The novelty of our study is to demonstrate that the 4 different adaptations (shortening and lengthening of reactive and voluntary saccades) were equally compensated in double-saccades tasks. As mentioned in introduction, extra-retinal signals encoding eye position after the 1st saccade are necessary to produce the 2nd saccade of a sequence. Moreover, these extra-retinal signals are mainly provided by an efference copy of oculomotor commands originating upstream from motoneurons (Guthrie et al., 1983; Mays and Sparks, 1980; Schiller and Sandell, 1983; Sparks et al., 1987; Sparks and Mays, 1983; Steinbach, 1987). Our results therefore suggest that the adaptation sites are located upstream from the site where the

effeference copy originated (Figure 1: upstream hypothesis). In addition, because a similar compensation is detected after all types of adaptation (backward and forward, of reactive and voluntary saccades), and especially, because backward adaptation of reactive saccades is supposed to take place at a low level of sensory-motor transformation (Alahyane et al., 2007; Collins and Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009; Panouilleres et al., 2009), the effeference copy necessary for accurate saccade programming in saccade sequences must also originate at a peripheral level.

An effeference copy is not only necessary for the programming of a subsequent saccade, but may also be involved for example, in the pre-saccadic shift of the attention focus toward the saccade goal. Several authors used saccadic adaptation to test if this pre-saccadic attention shift is directed toward the intended saccade goal (i.e. the saccadic target) or to the actual movement goal (i.e. the saccade landing position). Dore-Mazars and Collins (2005) and Collins and Dore-Mazars (2006) showed that, for backward adaptation of both reactive and voluntary saccades, the attentional shift was directed toward the actual landing position of the eye rather than to the intended one (note that Ditterich et al., 2000 tested reactive saccades and concluded the opposite, but this may be explained by methodological differences, as discussed by Collins and Dore-Mazars, 2006 and by Pelisson et al, 2010). These results suggest that the pre-saccadic shift of attention is coupled to the saccadic motor command and not to the sensory stimulus. Thus, combined with the present study, this finding is consistent with the hypothesis that saccadic adaptation takes place at higher levels relative to ocular effeference copies involved in double-saccade task and in pre-saccadic attention shifts. This indirectly suggests that a single effeference copy is used in both cases.

One study also suggested that after saccadic adaptation, the observed mislocalization of flashed targets around the time of saccade occurrence could be due to an effeference copy signal coding for the desired but not the actual eye movement (Bahcall and Kowler, 1999). However, some recent studies proposed that the mislocalization was mostly not related to an ocular effeference copy (Collins et al., 2007; Georg and Lappe, 2009), so the use of this peri-saccadic visual localization approach to investigate the relative levels of effeference copy and adaptation is questionable. What could be the level where the effeference copy originates? Recent studies starting to unravel the neural substrates of eye effeference copy signals have notably found an involvement of the superior colliculus / thalamus / frontal cortex pathway (Gaymard et al., 1994; Ostendorf et al., 2010; Sommer and Wurtz, 2008). Note that thalamic lesions supposed to alter this pathway only partially impair saccadic compensation,

suggesting that other, as yet unknown, pathways are also involved (Sommer and Wurtz, 2008). Our data and the ones regarding the pre-saccadic shift of attention suggest that adaptation takes place upstream from these pathways.

In conclusion, the present study highlights a new difference between backward and forward adaptation. Indeed, contrasting with backward adaptation, forward adaptation did not transfer to the 2nd saccade of a sequence. The second main finding of this study is that all types of adaptation (backward and forward, for reactive and voluntary saccades) were fully compensated when the adapted saccade was followed by a 2nd saccade. This means that saccadic adaptation takes place upstream from the site where the efference copy originates. Because current models of saccadic adaptation, notably for backward adaptation of reactive saccades, propose that the adaptation locus is close to oculomotor output, this finding suggests that the efference copy used for subsequent saccade programming also arises at a peripheral motor level.

Tables

Table 1: Summary of the total number of subjects for the four different adaptation sessions RS (Reactive saccades) and VS (Voluntary saccades) indicate the adapted category of saccades.

Adaptation protocol	Total number of subjects
Reactive saccade backward	N=6
Reactive saccade forward	N=7
Voluntary saccade backward	N=6
Voluntary saccade forward	N=7

Table 2: Gain in the refixation and double-step tasks of the first saccades performed in the non-adapted direction (leftward saccades)

Task	Adaptation protocol	Pre-adaptation	Post-adaptation	Paired t-test
Refixation	RS backward	0.88 ±0.03	0.86 ±0.04	p=0.47
	RS forward	0.89 ±0.05	0.88 ±0.06	p=0.30
	VS backward	0.86 ±0.03	0.87 ±0.03	p=0.62
	VS forward	0.88 ±0.01	0.90 ±0.02	p=0.13
Double-target	RS backward	0.82 ±0.06	0.84 ±0.08	p=0.41
	RS forward	0.86 ±0.09	0.90 ±0.09	p=0.10
	VS backward	0.80 ±0.05	0.78 ±0.05	p=0.52
	VS forward	0.88 ±0.03	0.95 ±0.04	p=0.02

Figures

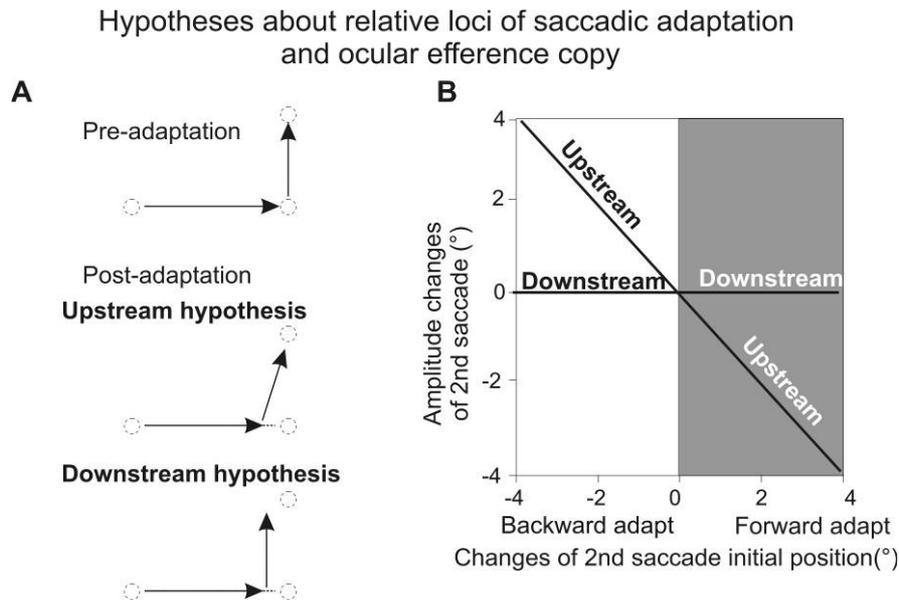


Figure 1: Hypotheses about relative loci of saccadic adaptation and efference copy

A. In the double-saccades task, two targets are flashed successively and subjects are required to make saccades toward each of them in the order of apparition. To be accurately directed toward its target, the 2nd saccade programming must take into account the displacement of the 1st saccade thanks to an efference copy signal (pre-adaptation). If the 1st saccade is adaptively modified and if this adaptation occurs upstream from the locus where the efference copy originates (upstream hypothesis), this copy will represent the real displacement of the 1st saccade. Thus, the 2nd saccade will compensate for the changes of the 1st saccade. Conversely, if the adaptation takes place downstream from the locus of the efference copy (downstream hypothesis), this efference copy will code for the desired, non-adapted 1st saccade and the adaptive modification of this 1st saccade will thus not be compensated for by the 2nd saccade.

B. Example plot of the amplitude changes of the 2nd saccade as a function of the changes of its initial position in post-adaptation relative to pre-adaptation. If the adaptation takes place upstream from the locus of the efference copy (upstream hypothesis); a full compensation should be observed and the data should follow a slope of -1. In contrast, if the adaptation occurs downstream from the site where the efference copy originates, no compensation should occur and the data will be fitted with a null slope.

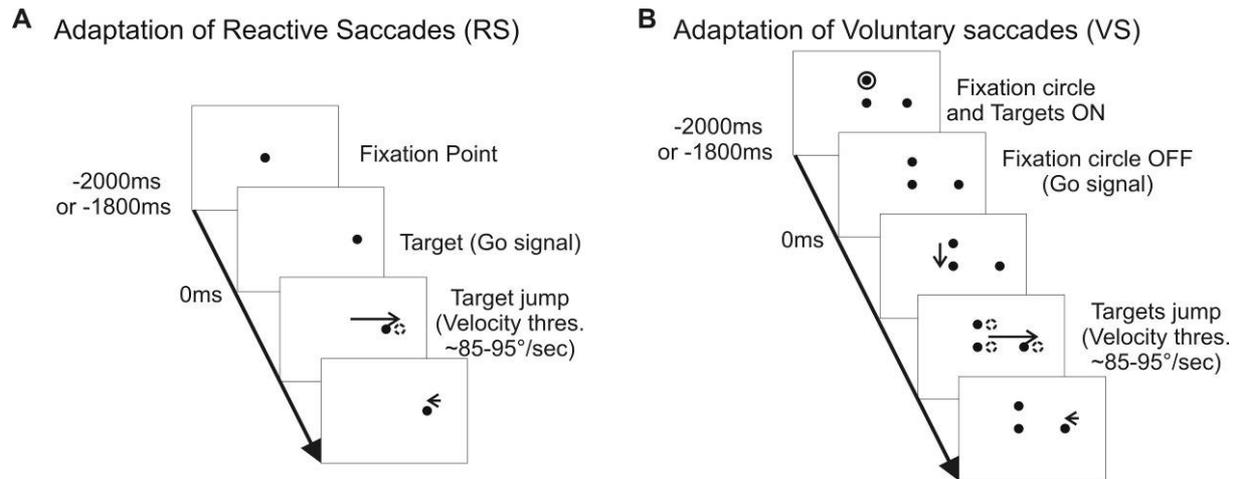


Figure 2: Backward adaptation protocol of reactive (A) and voluntary (B) saccades (example of rightward saccades only). Vertical and long horizontal arrows represent primary saccades whereas short horizontal arrows indicate corrective saccades toward the jumped target. When a horizontal primary saccade is detected, the visual scene (single dot or entire display) jumps in direction of the center of the screen to induce a progressive decrease of saccadic gain. To elicit an increase of gain in the forward adaptation protocol (not shown), the visual scene jumped away from the center of the screen.

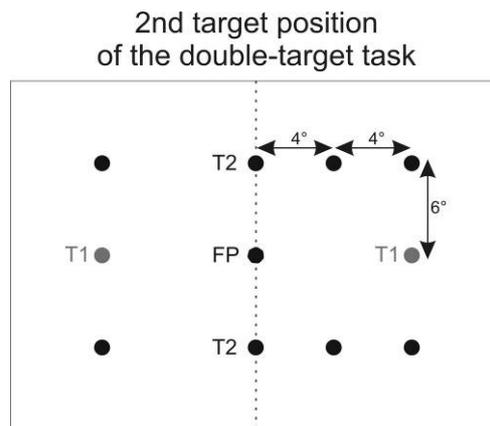


Figure 3: Positions of the 2nd targets for the rightward trials of the double-target task.

The gray dots indicate the location of the 1st rightward and leftward targets whereas the black dots represent the positions of the 2nd targets (one of these targets can be presented at the location of the fixation point). In the case of rightward trials, the 2nd target could appear at 7 different locations on the right part of the screen. In the case of leftward trials, the 2nd target could appear either at one of the 2 locations shown on the left part of the screen or at the fixation point location.

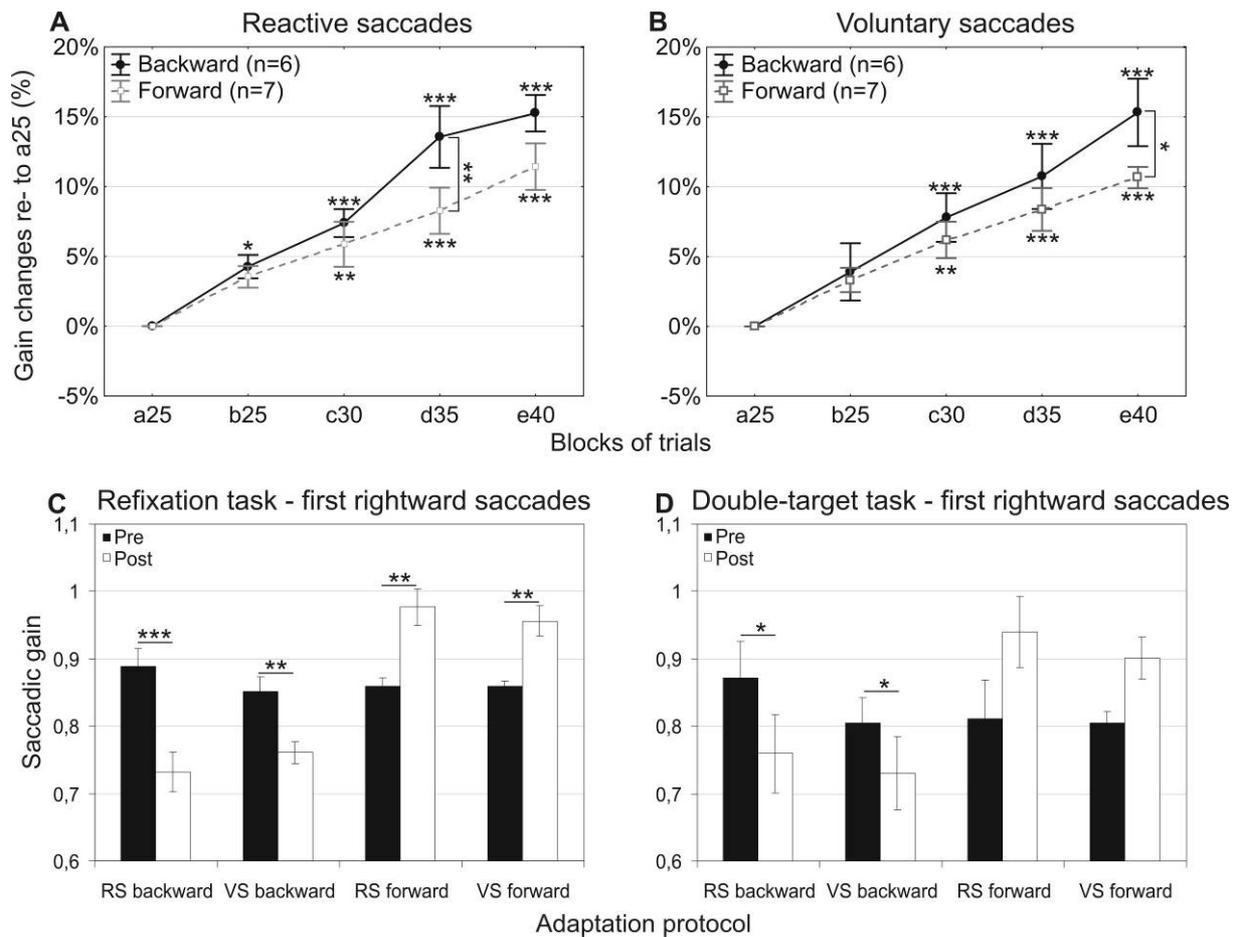


Figure 4: Time-course of the gain changes during the adaptation phase (A, B) and gain of 1st rightward saccades of the reflexion and double-target tasks in pre- and post-adaptation (C, D).

A – B. Mean gain changes relative to a25 for reactive (A) and voluntary (B) saccades are represented as a function of the blocks of trials of the adaptation phase. Backward (●) and forward (□) adaptation are shown superimposed. Significant differences relative to block a25 and between the two adaptation conditions (backward versus forward) are indicated * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ (post-hoc Fisher's LSD test).

C – D. Mean pre- and post-adaptation gains of the 1st rightward saccades are shown for the reflexion (C) and for the double-target tasks. Paired t-tests were used to measure significant gain modifications in post-adaptation relative to pre-adaptation: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$. Note that because of the small number of subjects for the double-target task after forward adaptation, the changes only approached significance level (paired t test, $p = 0.06$ for reactive saccades adaptation and $p = 0.08$ for voluntary saccades adaptation).

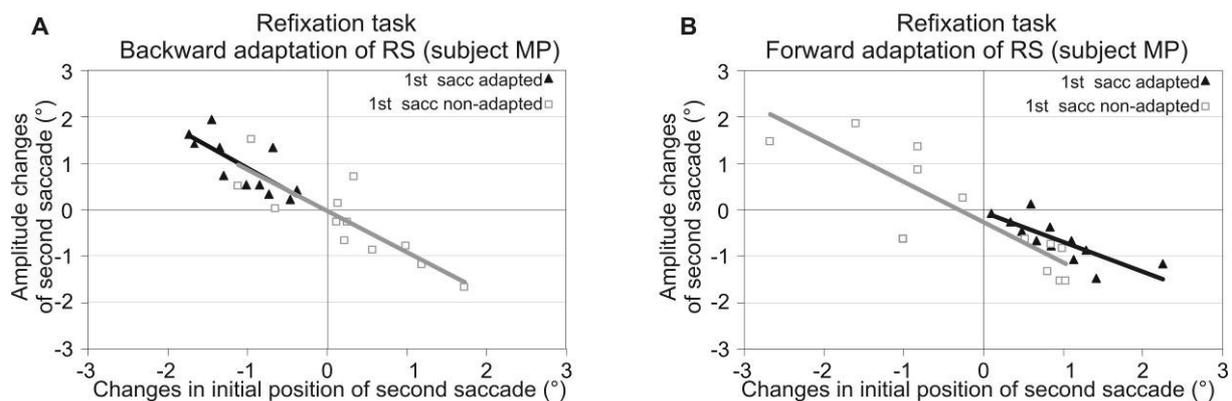


Figure 5: Second saccade modifications for the refixation task after backward (A) and forward (B) adaptation: example of a representative subject (MP). Amplitude changes of 2nd saccades in post-adaptation relative to pre-adaptation are correlated to changes of 2nd saccade initial position. The correlations were separated for the case where the 1st saccade was adapted (▲) or not adapted (□).

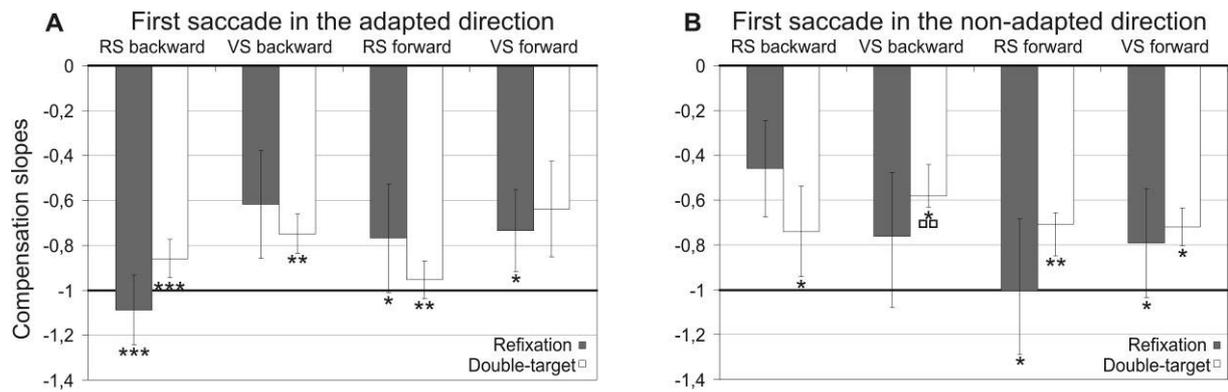


Figure 6: Compensation slopes for the refixation and double-target tasks when the 1st saccade was performed in the adapted direction (A) or when the 1st saccade was performed in the non-adapted direction (B). The compensation slopes were calculated separately for backward and forward adaptation of reactive and voluntary saccades. Significant differences with 0 (no compensation) are represented as: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ and significant difference with -1 (total compensation) is indicated by □□ $p < 0.01$ (t tests).

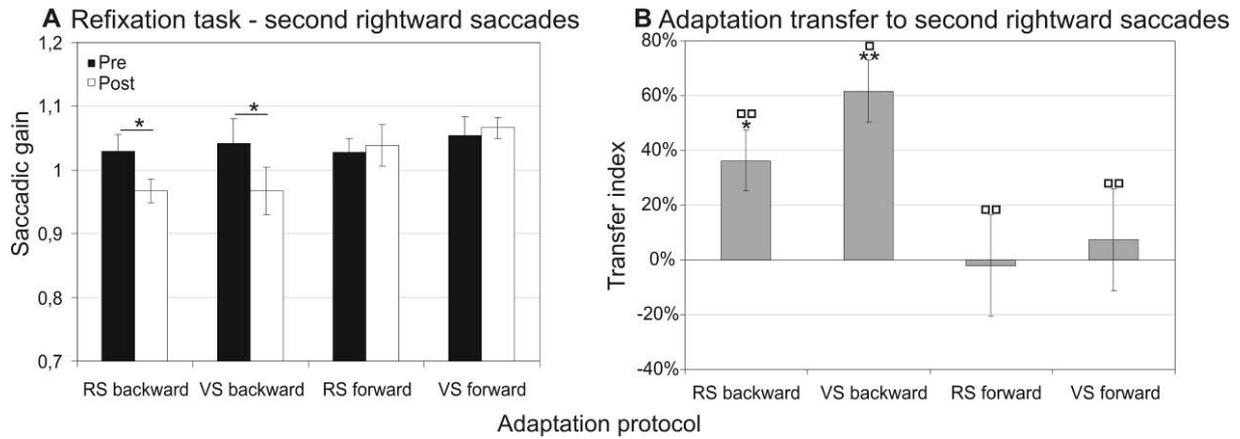


Figure 7: **Second rightward saccades gain of the refixation task in pre- and post-adaptation (A) and amount of adaptation transfer to 2nd rightward saccades (B).**

A. Mean pre- and post-adaptation gains of the 2nd rightward saccades are represented for the refixation task. Significant differences between pre- and post-adaptation are indicated by: * $p < 0.05$ (paired t-tests).

B. Mean transfer index across subjects were calculated separately for the backward and forward adaptation of reactive and voluntary saccades. Significant differences with 0 (no transfer) are indicated by: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and significant differences with 1 (total transfer) are represented as □ $p < 0.05$, □□ $p < 0.01$ (t tests).

References

- Alahyane N, Pelisson D (2004): Eye position specificity of saccadic adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 123-130.
- Alahyane N, Salemm R, Urquizar C, Cotti J, Guillaume A, Vercher JL, Pelisson D (2007): Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res* 1135: 107-121.
- Albano JE (1996): Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res* 36: 2087-2098.
- Catz N, Dicke PW, Thier P (2008): Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 7309-7314.
- Cecala AL, Freedman EG (2009): Head-unrestrained gaze adaptation in the rhesus macaque. *J Neurophysiol* 101: 164-183.
- Collins T (2010): Extraretinal signal metrics in multiple-saccade sequences. *J Vis* 10: 7.
- Collins T, Dore-Mazars K (2006): Eye movement signals influence perception: Evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res* 46: 3659-3673.
- Collins T, Dore-Mazars K, Lappe M (2007): Motor space structures perceptual space: evidence from human saccadic adaptation. *Brain Res* 1172: 32-39.
- Cotti J, Guillaume A, Alahyane N, Pelisson D, Vercher JL (2007): Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J Neurophysiol* 98: 602-612.
- Cotti J, Panouilleres M, Munoz DP, Vercher JL, Pelisson D, Guillaume A (2009): Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* 587: 127-138.
- Deubel H (1995a) Is saccade adaptation context-specific? In: *Eye movement research: mechanisms, processes and Applications* (Findlay JM, Walker R, Kentridge RW, eds), pp 77-187. Amsterdam: Elsevier Science.
- Deubel H (1995b): Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res* 35: 3529-3540.
- Deubel H, Wolf W, Hauske G (1986): Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum Neurobiol* 5: 245-253.
- Ditterich J, Eggert T, Straube A (2000): The role of the attention focus in the visual information processing underlying saccadic adaptation. *Vision Res* 40: 1125-1134.
- Dore-Mazars K, Collins T (2005): Saccadic adaptation shifts the pre-saccadic attention focus. *Exp Brain Res* 162: 537-542.

Dore-Mazars K, Vergilino-Perez D, Collins T, Bohacova K, Beauvillain C (2006): The use of recurrent signals about adaptation for subsequent saccade programming depends on object structure. *Brain Res* 1113: 153-162.

Erkelens CJ, Hulleman J (1993): Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp Brain Res* 93: 157-164.

Ethier V, Zee DS, Shadmehr R (2008): Changes in control of saccades during gain adaptation. *J Neurosci* 28: 13929-13937.

Frens MA, van Opstal AJ (1994): Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp Brain Res* 100: 293-306.

Fujita M, Amagai A, Minakawa F, Aoki M (2002): Selective and delay adaptation of human saccades. *Brain Res Cogn Brain Res* 13: 41-52.

Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C (1994): Impairment of extraretinal eye position signals after central thalamic lesions in humans. *Exp Brain Res* 102: 1-9.

Georg K, Lappe M (2009): Effects of saccadic adaptation on visual localization before and during saccades. *Exp Brain Res* 192: 9-23.

Golla H, Tziridis K, Haarmeier T, Catz N, Barash S, Thier P (2008): Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27: 132-144.

Guthrie BL, Porter JD, Sparks DL (1983): Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science* 221: 1193-1195.

Haarmeier T, Thier P, Repnow M, Petersen D (1997): False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature* 389: 849-852.

Hallett PE, Lightstone AD (1976): Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Res* 16: 107-114.

Hamker FH, Zirnsak M, Calow D, Lappe M (2008): The peri-saccadic perception of objects and space. *PLoS Comput Biol* 4: e31.

Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schor CM (2008): How does saccade adaptation affect visual perception? *J Vis* 8: 3-16.

Hopp JJ, Fuchs AF (2002): Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp Brain Res* 144: 538-548.

Hopp JJ, Fuchs AF (2010): Identifying sites of saccade amplitude plasticity in humans: transfer of adaptation between different types of saccade. *Exp Brain Res* 202: 129-145.

Keller EL (1981) Brain stem mechanisms in saccadic control. In: *Progress in oculomotor research* (Fuchs AF, Becker W, eds), pp 57-62. New-York Amsterdam Oxford: Elsevier.

Kojima Y, Iwamoto Y, Yoshida K (2004): Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J Neurosci* 24: 7531-7539.

Lewis RF, Zee DS, Hayman MR, Tamargo RJ (2001): Oculomotor function in the rhesus monkey after deafferentation of the extraocular muscles. *Exp Brain Res* 141: 349-358.

Mays LE, Sparks DL (1980): Saccades are spatially, not retinocentrically, coded. *Science* 208: 1163-1165.

McLaughlin SC (1967): Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 2: 359-362.

Miller JM, Anstis T, Templeton WB (1981): Saccadic plasticity: parametric adaptive control feedback. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7: 356-366.

Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM (1996): The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog Neurobiol* 50: 133-254.

Niemeier M, Crawford JD, Tweed DB (2003): Optimal transsaccadic integration explains distorted spatial perception. *Nature* 422: 76-80.

Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF (1999): Characteristics of Simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccadic gain and direction. *J Neurophysiol* 81: 2798-2813.

Ostendorf F, Liebermann D, Ploner CJ (2010): Human thalamus contributes to perceptual stability across eye movements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 1229-1234.

Panouilleres M, Neggers SFW, Gutteling TP, Salemme R, van der Stigchel S, van der Geest JN, Frens MA, Pelisson D (*in press*): Transcranial magnetic stimulation and motor plasticity in Human lateral cerebellum: dual effect on saccadic adaptation. *Human Brain Mapping* in press.

Panouilleres M, Urquizar C, Salemme R, Pelisson D (2011): Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections: A Study of the Saccadic System. *PLoS ONE* 6: e17329.

Panouilleres M, Weiss T, Urquizar C, Salemme R, Munoz DP, Pelisson D (2009): Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101: 1550-1559.

Pelisson D, Alahyane N, Panouilleres M, Tilikete C (2010): Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 1103-1120.

Pisella L, Alahyane N, Blangero A, Thery F, Blanc S, Pelisson D (2011): Right-hemispheric dominance for visual remapping in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366: 572-585.

Robinson DA (1975) Oculomotor control signals. In: *Basic Mechanisms of Ocular Motility and their clinical implications* (Lennerstrand G, Bach-Y-Rita P, eds), pp 337-378. Oxford: Pergamon Presse.

Schiller PH, Sandell JH (1983): Interactions between visually and electrically elicited saccades before and after superior colliculus and frontal eye field ablations in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 49: 381-392.

Semmlow JL, Gauthier GM, Vercher JL (1989): Mechanisms of short-term saccadic adaptation. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15: 249-258.

Shelhamer M, Clendaniel RA (2002): Context-specific adaptation of saccade gain. *Exp Brain Res* 146: 441-450.

Sommer MA, Wurtz RH (2008): Brain circuits for the internal monitoring of movements. *Annu Rev Neurosci* 31: 317-338.

Sparks DL, Mays LE (1983): Spatial localization of saccade targets. I. Compensation for stimulation-induced perturbations in eye position. *J Neurophysiol* 49: 45-63.

Sparks DL, Mays LE, Porter JD (1987): Eye movements induced by pontine stimulation: interaction with visually triggered saccades. *J Neurophysiol* 58: 300-318.

Steinbach MJ (1987): Proprioceptive knowledge of eye position. *Vision Res* 27: 1737-1744.

Straube A, Deubel H (1995): Rapid gain adaptation affects the dynamics of saccadic eye movements in humans. *Vision Res* 35: 3451-3458.

Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997): Characteristics of saccadic gain adaptation in Rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77: 874-895.

Tanaka M (2003): Contribution of signals downstream from adaptation to saccade programming. *J Neurophysiol* 90: 2080-2086.

Tian J, Zee DS (2010): Context-specific saccadic adaptation in monkeys. *Vision Res* 50: 2403-2410.

Wurtz RH (2008): Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Res* 48: 2070-2089.

Wurtz RH, Joiner WM, Berman RA (2011): Neuronal mechanisms for visual stability: progress and problems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366: 492-503.

Zimmermann E, Lappe M (2009): Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci* 29: 11055-11064.

Zimmermann E, Lappe M (2010): Motor signals in visual localization. *J Vis* 10: 1-11.

Chapitre VI. Plasticité oculomotrice du cervelet latéral chez l'homme

Nos yeux sont un de nos accès sur le monde. Alors que nous les bougeons sans relâche, le cervelet médio-postérieur contrôle chacune de nos saccades, mais en même temps, il est impliqué dans des mécanismes corrigeant la répétition d'imprécision. Cette partie du cervelet est-elle la seule impliquée dans les mécanismes d'adaptation saccadique ?

Pour répondre à cette question, nous avons décidé d'utiliser la technique de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) en choc unique chez des sujets sains pour interférer avec le fonctionnement du lobule Crus I de l'hémisphère cérébelleux droit. Nous avons choisi de cibler cette structure, en partie, à cause des limites de la technique utilisée mais surtout parce que quelques études suggèrent son implication pour le contrôle des mouvements saccadiques. Comme l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude implique des substrats neuronaux différents, le rôle du lobule Crus I a été testé pour ces deux adaptations séparément. La TMS sur Crus I était appliquée à 0, 30 ou 60 ms après la détection de la saccade dans des sessions séparées et les résultats ont été analysés en comparaison avec une session contrôle où la stimulation était appliquée au niveau du Vertex.

En pré-adaptation, nous avons pu mettre en évidence que la TMS appliquée à 0 ms sur le lobule Crus I interfère avec la précision des saccades. En plus de cet effet sur la métrique des saccades, nous avons montré que la TMS sur Crus I a un effet double sur l'adaptation saccadique. En effet, elle limite la rétention de l'adaptation en diminution d'amplitude alors qu'elle favorise la rétention de l'adaptation en augmentation d'amplitude.

Ces résultats nous amènent à deux conclusions. La première est que le cervelet latéral est impliqué dans le contrôle de la métrique de saccades réactives. La deuxième est que le lobule Crus I joue un rôle dans la rétention d'adaptation, bouleversant ainsi les modèles établis dans lesquels seul le cervelet médio-postérieur serait un acteur de la plasticité oculomotrice.

Transcranial Magnetic Stimulation and Motor Plasticity in Human Lateral Cerebellum: Dual Effect on Saccadic Adaptation

Muriel Panouillères,^{1*} Sebastiaan F.W. Neggers,² Tjerk P. Gutteling,² Roméo Salemme,¹ Stefan van der Stigchel,³ Josef N. van der Geest,⁴ Maarten A. Frens,⁴ and Denis Pélisson¹

¹INSERM U1028; CNRS UMR5292; University Lyon 1; Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT(Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition) team, Lyon, France

²Department of Psychiatry, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, The Netherlands

³Department of Experimental Psychology, Helmholtz Institute, Utrecht University, The Netherlands

⁴Department of Neuroscience, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Abstract: The cerebellum is a key area for movement control and sensory-motor plasticity. Its medial part is considered as the exclusive cerebellar center controlling the accuracy and adaptive calibration of saccadic eye movements. However, the contribution of other zones situated in its lateral part is unknown. We addressed this question in healthy adult volunteers by using magnetic resonance imaging (MRI)-guided transcranial magnetic stimulation (TMS). The double-step target paradigm was used to adaptively lengthen or shorten saccades. TMS pulses over the right hemisphere of the cerebellum were delivered at 0, 30, or 60 ms after saccade detection in separate recording sessions. The effects on saccadic adaptation were assessed relative to a fourth session where TMS was applied to Vertex as a control site. First, TMS applied upon saccade detection before the adaptation phase reduced saccade accuracy. Second, TMS applied during the adaptation phase had a dual effect on saccadic plasticity: adaptation after-effects revealed a potentiation of the adaptive lengthening and a depression of the adaptive shortening of saccades. For the first time, we demonstrate that TMS on lateral cerebellum can influence plasticity mechanisms underlying motor performance. These findings also provide the first evidence that the human cerebellar hemispheres are involved in the control of saccade accuracy and in saccadic adaptation, with possibly different neuronal populations concerned in adaptive lengthening and shortening. Overall, these results require a reappraisal of current models of cerebellar contribution to oculomotor plasticity. *Hum Brain Mapp* 00:000–000, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

M.A. Frens and D. Pélisson have contributed equally to this work.
Contract grant sponsors: Netherlands Foundation for Scientific Research Open Competition; Contract grant number: NWO400-05-134; Contract grant sponsors: Rhône-Alpes region; FENS; HFSP.

*Correspondence to: Muriel Panouillères, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT team (Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition), 16 avenue du doyen Lépine, 69676, Bron Cedex, France.

E-mail: muriel.panouilleres@inserm.fr

Received for publication 29 October 2010; Revised 3 February 2011; Accepted 17 February 2011

DOI: 10.1002/hbm.21301

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Key words: plasticity; adaptation; saccadic eye movements; cerebellum; transcranial magnetic stimulation; humans

INTRODUCTION

Neural plasticity is crucial for successful performance of the large repertoire of cognitive and sensory-motor activities in our ever-changing world. Plasticity mechanisms are also aimed to compensate for the detrimental effects of various physical, physiological, or pathological perturbations of our body. Short-term motor adaptation is a progressive modification of motor commands that has been increasingly used to get insight into human learning and neural plasticity, and to understand the involvement of the cerebellum in these processes. Adaptation of saccadic eye movements can be induced noninvasively thanks to the double-step target paradigm eliciting a systematic error signal [McLaughlin, 1967]. Saccadic adaptation has been particularly studied in recent years but even for the cerebellum, the neural substrates underlying this process are still poorly understood [see for recent reviews: Iwamoto and Kaku, 2010; Pelisson et al., 2010]. Indeed, current models designate the medial part (vermis and fastigial nuclei) of the posterior cerebellum as the exclusive cerebellar center for controlling accuracy and adaptation mechanisms [see for reviews: Hopp and Fuchs, 2004; Pelisson et al., 2003, 2010]. In agreement with this view, a recent study reported on an inhibitory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied to the medio-posterior cerebellum on saccadic adaptation [Jenkinson and Miall, 2010]. In contrast, only a few electrophysiological [Mano et al., 1991; Ron and Robinson, 1973] or fMRI studies [Dieterich et al., 2000; Hayakawa et al., 2002; Schraa-Tam et al., 2009] suggest an implication of other zones of the cerebellum in the control of saccades. A recent fMRI study has demonstrated that the Crus I lobule in the cerebellar hemisphere is activated in relation to saccadic error processing [Liem et al., 2010]. Moreover, a potential involvement of the lateral cerebellum in saccadic adaptation is further suggested by deficits observed in patients with lesions of the medial but also lateral part of the cerebellum [Alahyane et al., 2008; Choi et al., 2008; Golla et al., 2008; Straube et al., 2001]. However, the precise role of the cerebellar hemisphere in saccade control and in saccadic adaptation is unknown.

In addition, most studies demonstrating a contribution of the medial part of the cerebellum in saccadic plasticity have focused on the shortening of saccades induced by a backward target step (backward adaptation). In contrast, the adaptive lengthening of saccades (forward adaptation) has been much less investigated, despite its major functional significance for the compensation of saccades hypometria (i.e., saccades falling short of target) resulting from aging or neuromuscular pathologies. Only Golla et al.

[2008] studied both types of adaptation in patients with lesions of the cerebellum. They found that patients with vermal lesions have a larger impairment in forward adaptation than in backward one. Other recent indirect evidence suggests that saccade lengthening and shortening rely on separate plasticity processes [Catz et al., 2008; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Kojima et al., 2004; Panouillères et al., 2009; Zimmermann and Lappe, 2009]. Thus, our understanding of backward adaptation mechanisms cannot be extrapolated to forward adaptation.

In summary, there are some suggestions of an involvement of the lateral cerebellum in saccade control, but its exact role and its potential involvement in saccadic adaptation are unknown. To address these issues, we decided to test whether magnetic resonance imaging (MRI)-guided single-pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) over the Crus I lobule of the cerebellum could interfere with saccade control and saccadic adaptation. Both backward and forward adaptations were investigated, because they rely on separate mechanisms and possibly on different neural substrates. Another originality of our study is that the possible involvement in saccadic plasticity of Crus I has never been investigated before. Based on cerebellar physiology and on afferent/efferent projections, we hypothesized that the potential role of Crus I in saccadic adaptation could specifically involve (1) the adaptation of saccades in the ipsiversive direction, given the direction of saccades evoked by electrical stimulation of cerebellar hemispheres in monkey [Ron and Robinson, 1973], (2) the processing of error signals in the ipsiversive direction [as proposed by Pisella et al. [2005] for visuo-manual prism adaptation], or (3) the adaptive change of saccade amplitude in one direction specifically, lengthening or shortening [based on Golla et al., 2008].

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twenty-six subjects were included in this study (mean age: 25.1 ± 5.2 years, 12 women, 20 fully naïve volunteers). All subjects had normal or corrected to normal vision and gave their informed consent to participate. The study conformed to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and all procedures were approved by the medical ethical committee of University Medical Center Utrecht (protocol number 08-148).

This study was divided in three experiments: the backward adaptation experiment, the forward adaptation

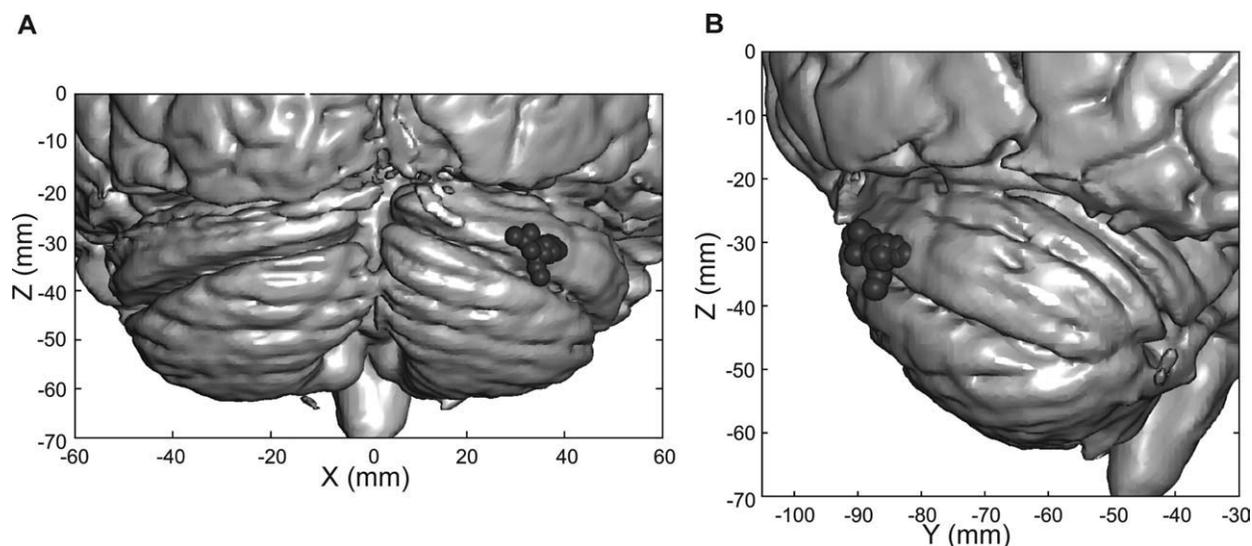


Figure 1.

Reconstructed cerebellar stimulation sites. Posterior (**A**) and lateral (**B**) view of the MNI 3D standard brain showing the location of stimulation sites (Crus I) for 23 participants. Stimulation site was determined on each subject anatomical scan by a neu-

ronavigation system. All sites were located in Crus I, slightly above the horizontal fissure and 3.5-cm lateral to the interhemispheric line (average MNI coordinates across the 23 participants [...] (35 ± 2 , -86 ± 2 , -31 ± 2)).

experiment, and the control experiment. Two participants took part in all experiments and two others performed in both the backward and control experiments. Three participants were excluded on the basis of their T1-weighted MRI scans (see “MRI-guided Transcranial Magnetic Stimulation” section). One subject was excluded because of strong neck and shoulder muscles’ contractions when stimulating the cerebellum, which precluded the stability of the head. Three more subjects were excluded after analysis because the long latency of their saccades (>300 ms) did not guarantee that reactive saccades were elicited. Thus, the data presented here are from 10 subjects for the backward experiment, 9 subjects for the forward experiment, and 6 subjects for the control experiment.

Set-up and Eye Movement Recordings

The experiments were run in the TMS laboratory of the University Medical Center in Utrecht. In a darkened room, subjects were sitting 57 cm from a 100 Hz computer screen (320×240 mm²). The movements of the participants’ head were limited with a chin rest, a forehead rest and a band at the back of the head. Eye movements were recorded using a Remote Eyelink 1000 system (SR Research, Canada). The vertical and horizontal positions of the left eye were sampled at a frequency of 1,000 Hz and a spatial resolution of 0.01° . Calibration and validation of the eye-tracking system were performed at the beginning of each experimental session by having the subjects look at nine

points of an array covering the computer screen. Software developed in C++ at the Erasmus MC (Rotterdam) allowed monitoring of eye movements, on-line detection of the primary saccade onset (as determined when the first saccade toward the target brought eye position outside a window of 1.7° around the fixation point), changes of the visual display and triggering of the TMS pulse.

MRI-Guided Transcranial Magnetic Stimulation

Before inclusion in the study, an anatomical T1-weighted scan was acquired for each participant with a 3Tesla Achieva MRI scanner (Philips Medical System, Best, The Netherlands—see Ettinger-Veenstra et al., [2009], for details about the T1-scan). The stimulation site was identified per participant on the non-normalized T1-weighted MRI scan at the level of the Crus I lobule [Schmahmann et al., 2000]. This site, located slightly above the horizontal fissure and $\sim 3\text{--}4$ cm lateral relative to the interhemispheric line, was marked in the stereotactic software (see below) prior to the experiment. Standardized coordinates of stimulation sites were obtained afterwards by normalizing each subject’s T1-weighted MRI scan to the Montreal Neurological Institute (MNI) template by using the “unified segmentation” algorithm of SPM5 [Ashburner and Friston, 2005]. The average MNI coordinate of the stimulated area across the subjects is [35 ± 2 , -86 ± 2 , -31 ± 2] (see Fig. 1 for all individual stimulation sites in MNI space). Three subjects out of 26 were excluded because the

maximal distance between Crus I and the occipital cortex was smaller than 1 cm or the minimal distance between Crus I and the surface of the scalp was larger than 2.5 cm. These exclusion criteria were used to consistently stimulate the cerebellum and to limit the possibility of interfering with occipital visual cortex.

A figure-of-eight coil (70 mm) was used for TMS stimulation. The TMS device was a Magstim Rapid² with a peak magnetic field strength of 3.5-4 Tesla. For each subject, stimulating the right motor cortex allowed identification of the motor threshold as the lowest stimulation intensity able to induce a visible twitch in the resting contralateral hand in 5 of 10 trials [Schutter and van Honk, 2006]. Then the distances between the scalp and Crus I and between the scalp and the hand motor area were measured. This allowed us to adjust stimulation intensity to compensate for the difference of depth between stimulated areas. Thus, the “distance-adjusted motor threshold” was calculated by adding to the motor threshold 3% of TMS output for every additional millimeter in the scalp to Crus I distance relative to the scalp to motor hand area distance [Stokes et al., 2005]. The intensity of stimulation was set at 90% of this distance-adjusted motor threshold, based on a previous study of cerebellar hemispheres TMS with a similar figure-of-eight coil [Theoret et al., 2001]. This intensity was used to stimulate Crus I but also the Vertex, to control for the effects of auditory and tactile stimulations associated with TMS (see below “Experimental design and procedure” section).

The stimulation spot was determined on the head of each subject with the aid of a stereotactic neural navigation software (NeNa 1.5, Rudolf Magnus Institute, Utrecht, The Netherlands, www.neuralnavigator.com) and a magnetic tracking system (miniBird, Ascension technology, Burlington, VT; Neggers et al., [2004]). The coil was then placed on this spot tangentially over the scalp, with the handle pointing upward. It was maintained on location for the duration of the sessions with a hydrostatic arm (Manfrotto, Feltre, Italy).

Experimental Design and Procedure

Each adaptation experiment (backward and forward) consisted of four sessions. In three sessions, TMS was applied over Crus I with a different delay relative to saccade detection: 0, 30, or 60 ms (see Fig. 2A). Note that because of the 1.7° eye position threshold used for saccade detection and the delay of eye position processing, actual TMS pulse administration occurred on average ~18 ms after the aforementioned times (i.e., 18 ms after actual saccade onset, or close to actual saccade completion or about 30 ms after actual saccade completion, respectively, for the 0, 30, and 60 ms aforementioned timings). In the fourth session, TMS was applied over the Vertex as a control site, with a delay of 30 ms after saccade detection. The Vertex was chosen as a control site, because Vertex is located far

enough from saccadic areas of the cerebral cortex. Like in most TMS studies, this Vertex session was aimed to control for nonspecific factors (fatigue, TMS noise, etc.) that could have contributed to modify saccadic behavior in the Crus I sessions. Thus, the specific role of Crus I in saccadic adaptation will be inferred by comparing the data from the three Crus I sessions to the Vertex session. The order of the sessions was counterbalanced between subjects.

Each session was divided in four phases. The first phase was a preadaptation without TMS (preadapt noTMS, 30 trials). During this phase, the subjects looked at a central fixation point (size: 0.3° of visual angle) for a random duration of 500–1000 ms. Then this fixation point was switched off and replaced by a target (0.3°) randomly presented in the left or right visual field at $\pm 10^\circ$. We asked the participants to look at the target as quickly and accurately as possible. When the saccade was detected, the target was turned off. The subject could then look back at the center of the screen waiting for the fixation point to reappear, announcing the beginning of the next trial. The inter-trial duration was 2 s.

The second phase was a preadaptation with TMS (preadapt TMS, 30 trials). This phase was similar to the preadapt noTMS except that, for every trial, a TMS pulse occurred at a fixed timing after saccade detection (0, 30, or 60 ms for Crus I sessions, or 30 ms for Vertex session).

In the third phase (adaptation, 200 trials), the backward or forward adaptation was induced using a slightly modified version of the double-step target paradigm [McLaughlin, 1967]. At a beginning of a trial, the subject fixated the central fixation point. Fixation duration and target appearance were identical to preadapt but at saccade detection, the target jumped toward the fixation point in the backward experiment and away from it in the forward experiment. The size of this intrasaccadic jump was 33% of the initial target eccentricity of 10°. Then, in both experiments, the target was switched off 110 ms after saccade detection to restrict the duration of postsaccadic error encoding. Because single-pulse TMS has a short-lasting effect, we used this short duration of jumped target to avoid false negative results by making sure that the postsaccadic visual processing of error signals and TMS effect temporally match. Pilot experiments demonstrated that target durations as short as 15 ms elicit a high level of adaptation for reactive saccades [Panouillères et al., 2011]. In addition, in both adaptation experiments, a TMS pulse occurred at a fixed timing relative to saccade detection (i.e., the same timing as in preadapt TMS). The temporal sequence of these events is schematically depicted in Figure 2A for a backward adaptation trial.

The last phase of a session consisted of a postadaptation with TMS (postadapt TMS, 30 trials), which was identical to preadapt TMS.

The control experiment was conducted to see if TMS itself could induce saccadic adaptation, knowing that adaptation-like changes of saccade amplitude have been elicited by electrical stimulation in the monkey [Kaku et al., 2009; Kojima et al., 2007; Soetedjo et al., 2009]. This

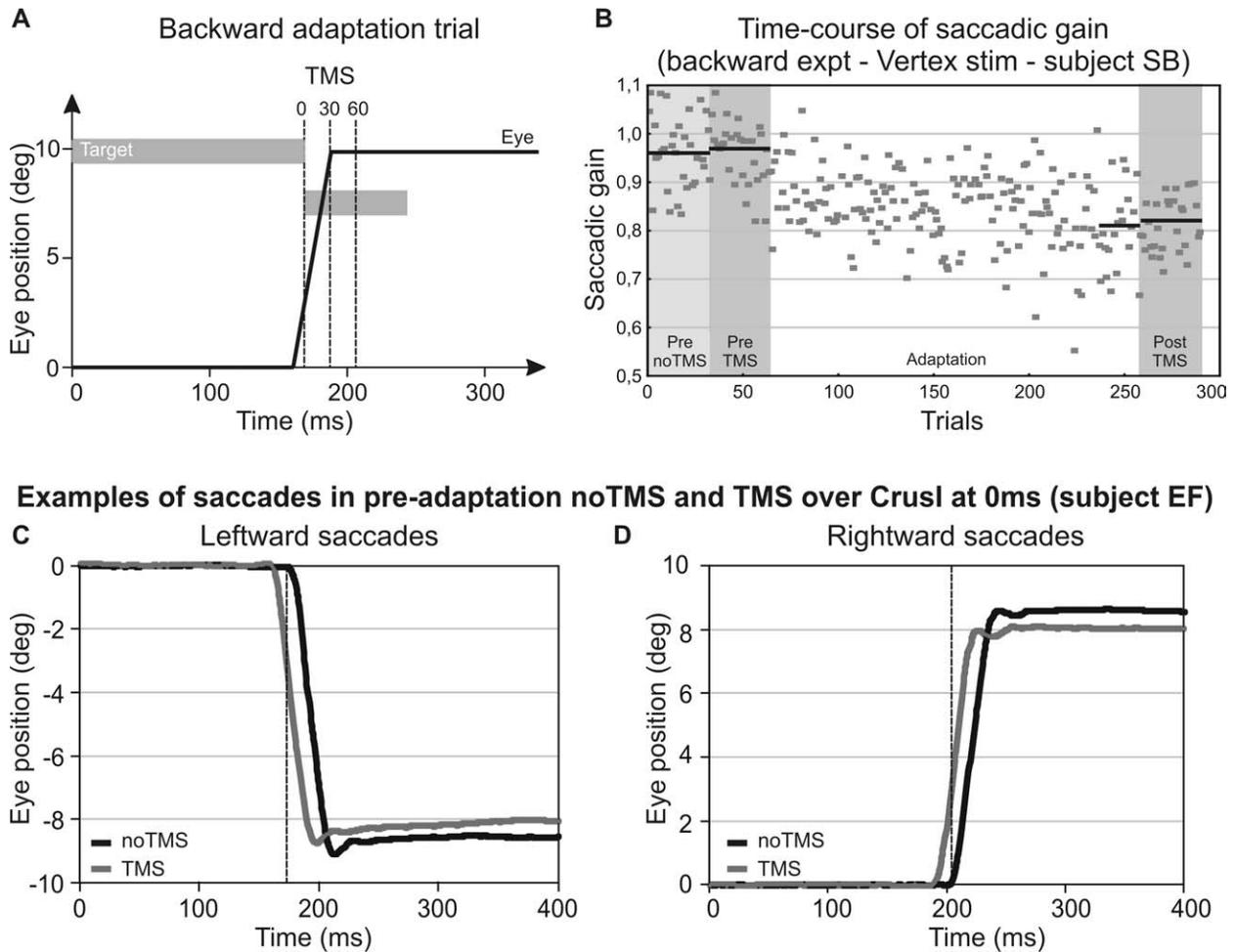


Figure 2.

Protocol of the backward adaptation experiment and example of saccades in preadaptation. **(A)** Schematics of a backward adaptation trial, with eye (black line) and target (gray bars) positions as a function of time. When the saccade is detected (eye position threshold of 1.7°), the target jumped backward (toward the fixation point to the 6.7° position) and a TMS pulse occurred at a certain time (0, 30, or 60 ms) after saccade detection (these three TMS timings were used in separate sessions). Target was switched off 110 ms after saccade detection. For the forward experiment, only the direction of the target jump (away from fixation point to the 13.3° position) differed from the backward experiment, leading to a progressive increase of gain. **(B)** Time-course of saccadic gain during the backward experiment: example of the Vertex session for subject SB. Saccadic gain is presented as a function of the number of trials in a session (290 trials) and according to the different phases: preadapt

noTMS (pre-noTMS), preadapt TMS (pre-TMS), adaptation and postadapt TMS (post-TMS). Horizontal black bars indicate the mean gain in preadapt noTMS, in preadapt TMS, in postadapt TMS and for the last 20 trials of the adaptation phase. These bars help to show the main measures of this study: comparing mean gains between pre-noTMS and pre-TMS will reveal a direct effect of TMS on saccade metrics, whereas comparisons between the pre-TMS mean gain and mean gains at the end of the adaptation and in post TMS will reveal the adaptation efficiency and after-effect, respectively (see Materials and Methods section). **(C)** and **(D)** Time-course of eye position aligned on target appearance. The preadaptation trials without TMS are represented in black whereas the preadaptation trials with TMS over Crus1 at 0 ms are represented in gray. The occurrence of TMS pulse is indicated by the vertical-dashed line.

experiment was identical to the adaptation experiments, including three sessions with TMS over Crus I (0, 30, and 60 ms) and one with TMS over the Vertex (30 ms). Each session was composed of the same four phases as for ad-

aptation experiments. The only difference with these experiments was that the target remained at $\pm 10^\circ$ (i.e., there was no intrasaccadic target jump) for the 200 trials following the preadapt TMS.

Figure 2B presents for the Vertex session of the backward experiment, an example of the time-course of saccadic gain as a function of the number of trials. Saccadic gain progressively decreased during the adaptation phase and remained low in postadapt TMS relative to the preadapt phases. For the forward experiment (not shown), the gain of saccades progressively increased during the adaptation phase and for the control experiment (not shown), no modification of saccade gain was observed.

Data Analysis

Horizontal movements of the left eye were analyzed off-line with a custom program developed in the Matlab environment (The MathWorks, Natick, MA). The position and time of the beginning and end of each primary saccade (the first saccade after target appearance) were detected using the Eyelink eye movement parser (velocity threshold: 30°/s). Saccades contaminated by a blink were excluded from further analysis.

Saccade amplitude and duration were calculated as the difference between final and initial positions and times, respectively. Saccade velocity was calculated using the two-point central difference derivative [Bahill and McDonald, 1983]. For the preadaptation phases, acceleration duration (time from saccade start to velocity peak) and deceleration duration (time from velocity peak to saccade end) were also calculated. The gain of each saccade was computed as the ratio between saccade amplitude and retinal error (difference between target position and initial eye position). Mean gain values were calculated separately for the leftward and rightward saccades, for the pre- and postadaptation phases as well as for every block of 40 trials of the adaptation phase (± 20 trials in the left and right directions). Saccades with a gain outside the interval mean $\pm 2SD$ were excluded. Gain change for the saccade of trial n was calculated as follows:

for the backward experiment:

$$\text{Gain change } (n) = \frac{\text{Mean gain preadapt TMS} - \text{gain } (n)}{\text{Mean gain preadapt TMS}} \quad (1)$$

for the forward and control experiments:

$$\text{Gain change } (n) = \frac{\text{Gain } (n) - \text{Mean gain preadapt TMS}}{\text{Mean gain preadapt TMS}} \quad (2)$$

Thus, positive values indicate gain changes in the direction of adaptation (decrease or increase for the backward and forward experiments, respectively) whereas negative values indicate changes opposite to the adaptation. For the control experiment, positive (negative) values indicate gain increases (decreases).

We calculated the three following adaptation parameters separately for each saccade direction. Initial speed of adaptation (first half of the adaptation phase) was defined as the slope of the linear relationship between the gain of the first 50 trials of the adaptation phase and the trial number. Adaptation efficiency was defined as the mean of the gain change computed across the 20 last trials of the adaptation phase. Adaptation after-effect was defined as the mean of the gain change computed across all trials of the postadapt TMS phase (Fig. 2B).

Statistical analyses were performed with the Statistica 9 software package. In preadapt, repeated-measures ANOVA were run with the “TMS” factor (preadapt noTMS versus preadapt TMS) and the “session” factor (Crus I 0 ms vs. Crus I 30 ms vs. Crus I 60 ms vs. Vertex 30 ms) on saccadic gain, duration, velocity peak, acceleration duration, and deceleration duration. For the adaptation parameters (initial speed, efficiency, and after-effect of adaptation), the mean across the three timings (0 ms vs. 30 ms vs. 60 ms) was calculated because a first ANOVA testing this “timing over Crus I” factor revealed no effect (see “Results” section). Then, these adaptation parameters were submitted to repeated-measures ANOVAs with the “stimulation site” factor (Crus I vs. Vertex) and “saccade direction” factor (rightward versus leftward). Significant ANOVAs were followed by post-hoc tests. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

TMS Over Crus I and Saccade Metrics

The 60 trials recorded before the adaptation phase (30 preadapt noTMS trials and 30 preadapt TMS trials) allowed us to test whether TMS over Crus I had a direct influence on saccade metrics, independently from its potential effects on saccadic adaptation. Because the preadaptation phases (noTMS and TMS) were identical in all three experiments, the data from all preadaptation phases were pooled together. They were then submitted to repeated-measures ANOVAs to seek an effect of the “TMS” factor (noTMS versus TMS) and the “session” factor (Crus I 0 ms vs. Crus I 30 ms vs. Crus I 60 ms vs. Vertex 30 ms) on saccadic gain, duration, velocity peak, acceleration duration, and deceleration duration.

A significant effect of the “TMS” factor and an interaction between “TMS” and “session” factors were found for the *gain* of rightward saccades ($F[1,24] = 4.73$; $P < 0.05$ and $F[3,72] = 4.83$; $P < 0.01$, respectively). Only an effect of the “TMS” factor was detected for the *gain* of leftward saccades ($F[1,24] = 7.71$; $P < 0.05$). Post-hoc Tukey’s HSD tests showed that, when TMS was applied over Crus I at saccade detection (0 ms), the *gain* of saccades in both directions was significantly smaller than when no TMS was applied ($P < 0.05$; see Fig. 2C,D for individual saccade recordings in preadaptation, and Fig. 3A). Looking at individual data, only four subjects out of 25 did not show this

induced hypometria for rightward saccades and five subjects out of 25 did not present this hypometria for leftward saccades. Because the target was switched off at saccade detection in preadapt phases, no compensatory corrective saccades were observed after the TMS-induced hypometric saccades (see Fig. 2C,D, for examples of saccades recorded

in preadaptation without TMS and with TMS over Crus I at 0 ms). In the preadapt phase with TMS applied over Crus I at 0 ms, the *duration* of ipsiversive and contraversive saccades was significantly smaller than in preadapt noTMS (ANOVA $F[3,72] > 14.1$; $P < 0.001$ and post-hoc Tukey's HSD tests, $P < 0.001$, Fig. 3B). In addition, the *duration* of rightward saccades in the Vertex session was larger in the TMS condition than in the noTMS condition (post-hoc Tukey's HSD test, $P < 0.01$). Finally, repeated-measures ANOVAs on the *peak velocity* showed a significant effect of the "TMS" factor ($F[1,24] > 6.42$, $P < 0.01$) due to a tendency of slower saccades with TMS than without TMS. This trend was only significant for leftward saccades with TMS over Crus I at 0 ms ($380.1 \pm 47.3^\circ/s$) relative to the no TMS condition ($391.6 \pm 39.9^\circ/s$; post-hoc Tukey's HSD test, $P < 0.05$).

The *acceleration duration* was not modified by TMS over Crus I (repeated-measures ANOVAs: $F[3,72] < 2.09$; $P > 0.11$). However, the *deceleration duration* significantly decreased with TMS over Crus I at 0 ms for rightward and leftward saccades (ANOVAs: $F[3,72] > 3.96$, $P < 0.05$ and post-hoc Tukey's HSD tests, $P < 0.05$, Fig. 3C).

Modifications of gain, duration, and deceleration duration were exclusively found when TMS was applied over Crus I at 0 ms. However, for the control session, TMS was applied over the Vertex at 30 ms and could thus not perfectly control for the metrics changes found with TMS applied over Crus I at 0 ms. To this aim, a subset of 10 subjects performed an additional preadaptation phase without TMS (30 trials) and with TMS (30 trials) over the Vertex at 0 ms. The mean values of gain of leftward and rightward saccades across these 10 subjects are presented in Table I (left). For comparison, the mean preadaptation values with and without TMS over Crus I (0 ms) re-calculated in the same subjects are also shown in Table I (right). We submitted these gain values to a three-way ANOVA with the site (Vertex 0 ms vs. Crus I 0 ms), the phase (pre-noTMS vs. pre-TMS), and the direction (rightward vs. leftward) factors. A significant interaction between the site and the phase factors was detected ($F[1,9] = 5.35$, $P < 0.05$). This interaction is due to the fact that when stimulating the Vertex at 0 ms, no modification of gain is induced (post-hoc Fisher's LSD test, $P > 0.62$) whereas TMS over

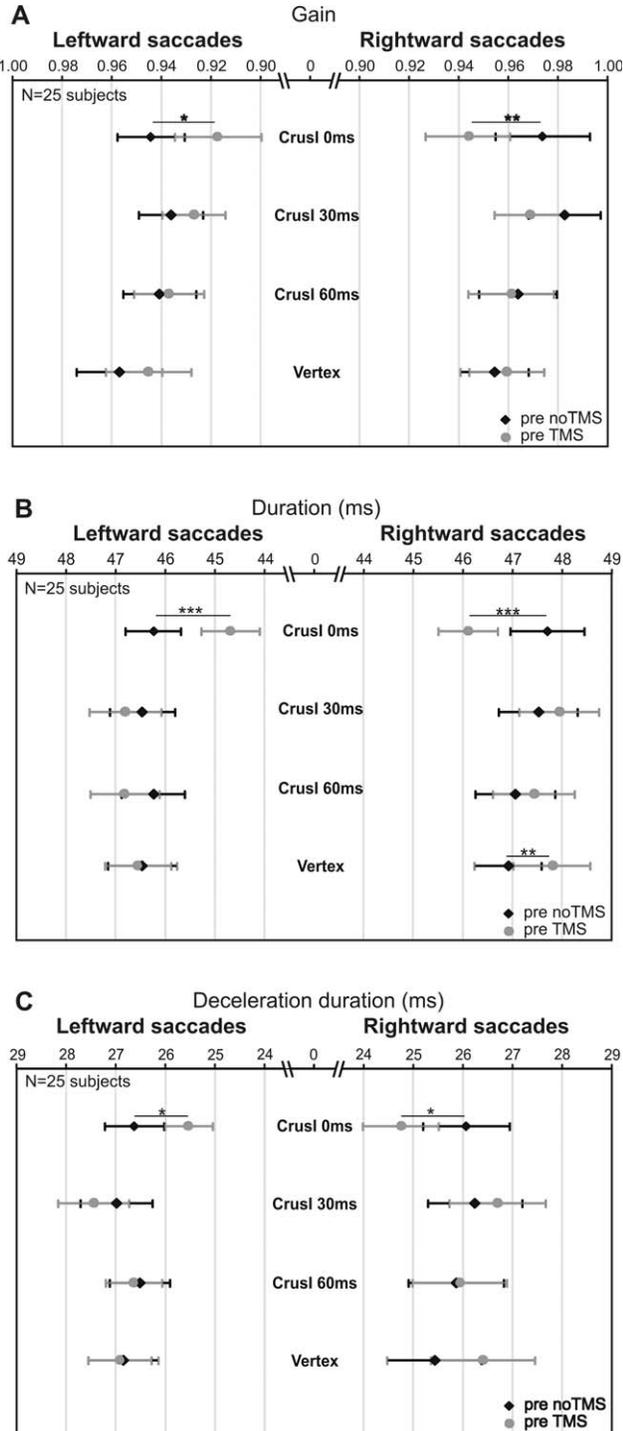


Figure 3.

Saccadic parameters in preadaptation phases. Mean values of saccade gain (**A**), duration (**B**), and deceleration duration (**C**) in preadaptation phases across the 25 subjects that performed the different experiments (10 subjects for the backward experiment, 9 subjects for the forward experiment, and 6 participants for the control experiment). Values without TMS (◆) and with TMS (●) are represented. Error bars are standard errors of the mean. Statistically significant differences between preadapt noTMS (pre-noTMS) and preadapt TMS (pre-TMS) are indicated by (* $P < 0.05$), (** $P < 0.01$), and (***) $P < 0.001$).

TABLE I. Results of the subgroup of 10 subjects that performed preadaptation tests with TMS applied at 0 ms over both the Vertex and Crus I

	Vertex 0 ms		CrusI 0 ms	
	Pre-noTMS	Pre-TMS	Pre-noTMS	Pre-TMS
LeftW sacc	0.90 ± 0.03	0.91 ± 0.02	0.95 ± 0.02	0.92 ± 0.03
RightW sacc	0.96 ± 0.03	0.96 ± 0.02	0.98 ± 0.03	0.94 ± 0.02

Mean values of gain of leftward and rightward saccades across the 10 subjects are shown in upper and lower lines, respectively, for TMS over the Vertex at 0 ms (left) and for TMS over CrusI at 0 ms (right). Standard errors are SEMs.

Crus I produced hypometria for saccades in both directions (post-hoc Fisher’s LSD test, rightward saccades $P = 0.02$ and leftward saccades $P = 0.07$). Thus, the hypometria induced in preadaptation with TMS over Crus I at 0 ms (see Fig. 3) appears to be specific of the stimulation site.

In conclusion, TMS applied at saccade detection over Crus I (but not over the Vertex) induced hypometria of both leftward and rightward saccades. This hypometria was associated with a decrease of saccade duration, which is due to a shorter deceleration duration without change of acceleration duration. The velocity peak was decreased by TMS but this effect was significant only for leftward saccades (contraversive to the stimulation side). Finally, no significant changes were found for other TMS timings.

TMS Over Crus I and Saccadic Adaptation

The initial speed, efficiency, and after-effect of adaptation will be presented sequentially. For each of these three parameters, one-way repeated-measures ANOVAs testing the “timing over Crus I” factor (0 ms vs. 30 ms vs. 60 ms) were performed for rightward and leftward saccades of the backward, forward, and control experiments. No significant effect of this factor was found for any of these parameters (maximum F -value associated with minimum P -value, for the backward experiment initial adaptation speed: $F[2,18] < 1.60$; $P > 0.22$). Therefore, data were pooled across the three timings by calculating for each subject the mean of all Crus I stimulation sessions. These mean data were then submitted to two-way repeated-measures ANOVAs testing the stimulation site factor (Crus I vs. Vertex) and the saccade direction factor (leftward saccades vs. rightward saccades).

TMS Over Crus I Does Not Modify Initial Adaptation Speed

The initial adaptation speed was calculated separately for each saccade direction, as the slope of the linear relationship between saccade gain and trial number during the first 50 trials of the adaptation phase. These relationships were

fitted separately for the different sessions of the backward (Fig. 4A), forward (Fig. 4B), and control experiments (Table II). For the backward experiment, there was an effect of the saccade direction factor (Fig. 4C; $F[1,9] = 6.20$; $P < 0.05$) but no effect of the stimulation site nor any interaction ($F[1,9] < 3.02$; $P > 0.12$). This pattern of results is due to a slightly larger initial adaptation speed for the rightward saccades relative to the leftward saccades, independently of the stimulation site (post-hoc Fisher’s LSD test, $P > 0.07$). For the forward experiment (Fig. 4D) and control experiment (Table II), no effects of the stimulation site or saccade direction factors, nor any interaction were found (forward experiment: $F[1,8] < 2.03$; $P > 0.19$; control experiment: $F[1,5] < 0.81$; $P > 0.41$). In conclusion, in both backward and forward experiments, TMS over Crus I did not significantly modify the initial speed of adaptation.

TMS Over Crus I Does Not Significantly Modify Adaptation Efficiency

Adaptation efficiency (i.e., amount of adaptation accumulated at the end of the adaptation phase) was calculated separately for each saccade direction as the mean of the gain change across the 20 last trials of the adaptation phase (see “Materials and Methods” section). For the backward experiment (Fig. 5A), there was no effect of the stimulation site or of the saccade direction factors, nor any interaction (repeated-measures ANOVAs, $F[1,9] < 2.79$; $P = 0.13$). In this experiment, the gain was decreased at the end of the adaptation phase by $10.6 \pm 1.3\%$ with Crus I stimulation and by $13.1 \pm 1\%$ with Vertex stimulation. For the forward experiment, the stimulation site and the saccade direction factors again had no effect on the adaptation efficiency and no interaction of these factors was found (Fig. 5B; repeated-measures ANOVAs, $F[1,8] < 1.42$; $P > 0.27$). Here, the gain was increased at the end of the adaptation by $6.9 \pm 1\%$ with Crus I stimulation and by $5.2 \pm 1\%$ with Vertex stimulation. And similarly to the two adaptation experiments, repeated-measure ANOVA in the control experiment showed no effect of the stimulation site or the saccade direction factors, nor any interaction on the gain changes of leftward and rightward saccades ($F[1,5] < 1.99$; $P > 0.22$; Table II). In this experiment, the gain change at the end of the so-called “adaptation” phase (no intrasaccadic target jump) was rather small ($0.7 \pm 1.6\%$ for Crus I stimulation and $2.5 \pm 1.5\%$ for Vertex stimulation) as compared to the two adaptation experiments. Thus, TMS over Crus I did not induce saccadic gain changes (control experiment) and did not significantly modify the efficiency of adaptation (backward and forward experiments).

TMS Over Crus I Modifies the After-Effect of Adaptation

The adaptation after-effect (i.e., amount of adaptation retained after the end of the adaptation phase) was

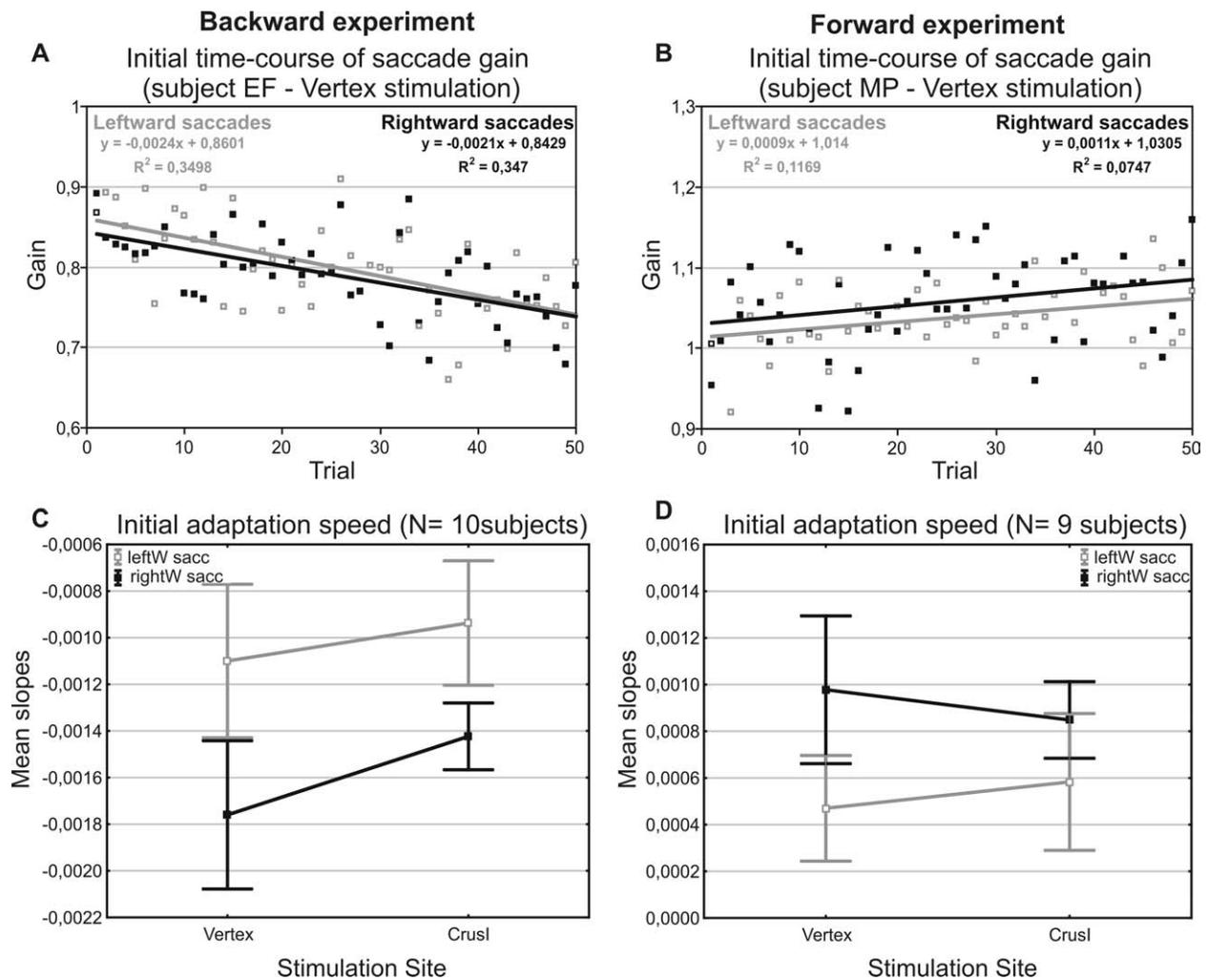


Figure 4.

Initial adaptation speed in backward (A, C) and forward (B, D) experiments. (A) and (B): Time-course of saccade gain for the 50 first trials of the adaptation phase, for two representative subjects with TMS applied over the Vertex. Different symbols indicate the leftward (□) and rightward (■) saccades. The linear relationship between the saccade gain and the trial number is represented separately for leftward and rightward saccades. The slope of this lin-

ear relationship defines the initial adaptation speed. (C) and (D): Mean values of the initial adaptation speed [slope of linear relationship illustrated in panels (A–B)] across the 10 subjects of the backward experiment (C) and the 9 subjects of the forward experiment (D). The values of initial adaptation speed are represented separately for leftward (□) and rightward (■) saccades as a function of the stimulation site, Vertex and Crus I.

calculated as the mean gain change in postadapt TMS (see Materials and Methods section).

For the backward adaptation, there was an interaction between the stimulation site and saccade direction factors on the after-effect (two-way repeated-measures ANOVA, $F[1,9] = 5.01$; $P = 0.05$). Indeed for leftward saccades, the adaptation after-effect was similar for Crus I and for Vertex stimulation (respectively: $9.9 \pm 1.8\%$ and $10.7 \pm 2.3\%$; Fig. 5C), whereas for rightward saccades it was weaker when TMS was applied over Crus I ($8.0 \pm 1.1\%$) than over the Vertex ($13.3 \pm 1.1\%$; post-hoc Fisher's LSD test, $P < 0.01$).

For forward adaptation, the stimulation site factor had a significant effect on the after-effect (two-way repeated-measures ANOVA, $F[1,8] = 6.58$; $P < 0.05$), but there was no effect of the saccade direction factor ($F[1,8] = 1.86$; $P = 0.21$) nor any interaction between the two factors ($F[1,8] = 0.14$; $P = 0.72$). Indeed for leftward saccades, the adaptation after-effect was $8.4 \pm 1.5\%$ with TMS over Crus I whereas it was $3.6 \pm 1.4\%$ for Vertex stimulation (Fig. 5D). For rightward saccades, the after-effect was also stronger for Crus I than for Vertex stimulation (respectively: $6.3 \pm 1.5\%$ and $2.4 \pm 1.8\%$).

TABLE II. Results of control experiment

	"Adaptation speed" (slope of gain vs. trial relationship)		"Adaptation efficiency" (gain change end "adapt" re- preTMS)		"Adaptation after-effect" (gain change post TMS re- preTMS)	
	Vertex	Crus I	Vertex	Crus I	Vertex	Crus I
LeftW sacc	3.9×10^{-4}	1.7×10^{-4}	$1.7 \pm 1.1\%$	$0.6 \pm 1.3\%$	$2.3 \pm 1.2\%$	$-0.8 \pm 1.5\%$
RightW sacc	9.1×10^{-4}	2.6×10^{-4}	$3.2 \pm 1.9\%$	$0.8 \pm 1.9\%$	$2.4 \pm 2.2\%$	$0.5 \pm 2.0\%$

Mean values of the "adaptation speed", "efficiency" and "after-effect" across the 6 subjects of the control experiment (\pm SEM). These parameters are the same as those calculated in the adaptation experiments, but because no adaptation was elicited in this experiment, words related to adaptation are written in quotes.

Finally for the control experiment, the gain changes in postadapt TMS were rather small for both saccade directions and stimulation sites (Table II). A repeated-measures ANOVA did not identify any effect of the stimulation site or saccade direction factors, nor any interaction on the "after-effect" ($F[1,5] < 0.90$; $P > 0.39$). Thus in this experiment, gain in postadapt TMS was very similar to the gain in preadapt TMS for the two stimulation sites. The results of this control experiment show firstly that TMS itself was not able to induce saccadic adaptation, and second that the changes of after-effect reported for the two adaptation experiments were specifically related to TMS over Crus I interfering with saccadic adaptation.

DISCUSSION

The goal of this study was to investigate whether the lateral cerebellum is involved in saccade performance and/or in saccadic plasticity. Results showed that TMS over Crus I applied at saccade detection (0 ms) induced hypometria of saccades in both directions. This hypometria was related to a specific reduction of the deceleration duration of saccades. Furthermore, TMS over Crus I had different effects on saccadic adaptation, depending on the direction of saccades and on the type of adaptation: TMS over the lateral cerebellum depressed the after-effect of backward adaptation for ipsiversive saccades whereas it potentiated the after-effect of forward adaptation for saccades in both directions.

Effect of TMS Over Crus I on Saccade Performance

The finding that TMS over Crus I induces hypometria of saccades in both directions indicates that Crus I is involved in saccade performance. Although quite small (difference of gain of 0.03), this induced hypometria is consistently observed in 20 of 25 subjects. An implication of the lateral cerebellum in saccadic control was so far unclear mainly because of lack of direct evidence (see "Introduction"). The only study that revealed a causal relation between cerebellar perturbation and changes of reactive saccades metrics

used TMS over the oculomotor vermis [Hashimoto and Ohtsuka, 1995]. Using a figure-of-eight coil, these authors applied single-pulse TMS at different timings relative to saccade onset. They found that TMS pulses applied at saccade onset reduced the amplitude of contraversive saccades whereas pulses applied either at saccade onset or 20 or 40 ms later rendered the ipsiversive saccades hypermetric. We note however that the hypermetria of ipsiversive saccades could correspond to the dynamic overshoot additionally reported by these authors (see their Fig. 5B). In addition, because the vermis is deeper relative to the coil than paravermal and hemispheric regions, it is doubtful whether the vermis could have been reached without interfering with these more superficial areas. Finally, because no neuronavigation system was used to place the TMS coil in Hashimoto and Ohtsuka [1995], the exact stimulated neural structures remain uncertain. In comparison, our study is the first which, thanks to a neuronavigation system and individual T1-scans, perturbed activity in a specific area of the lateral cerebellum (Crus I) and disclosed saccade metrics changes.

A recent study [Xu-Wilson et al., 2010] reported that TMS over different brain areas, including the medial part of the cerebellum and the vertex, can stop 15° saccades in flight after a delay of at least 45 ms. As a consequence, primary saccades became hypometric. We would like to argue that the hypometria revealed here is not due to this pause effect. In the present study, TMS applied over Crus I at saccade detection (timing called "Crus I at 0 ms") actually occurred around 18 ms after saccade onset (see Materials and Methods section), which would thus produce a possible pause effect 63 ms (i.e., $18 + 45$) after saccade onset. Because we studied saccades of 10° , saccades were already completed at that time (mean saccade duration in pre no TMS: 47 ± 0.5 ms) and the pause would thus have occurred too late to contribute to the hypometria reported here. Thus, this study reveals a reduction of saccade amplitude occurring less than 29 ms (i.e., 47–18) after TMS over Crus I, which cannot be accounted for by the nonspecific pause reported by Xu-Wilson et al. [2010]. Moreover, we tested the effect of TMS applied over the Vertex at saccade detection in 10 subjects and found no modification of gain (see Table I). For these same subjects, the gain was decreased when stimulating Crus I at 0 ms.

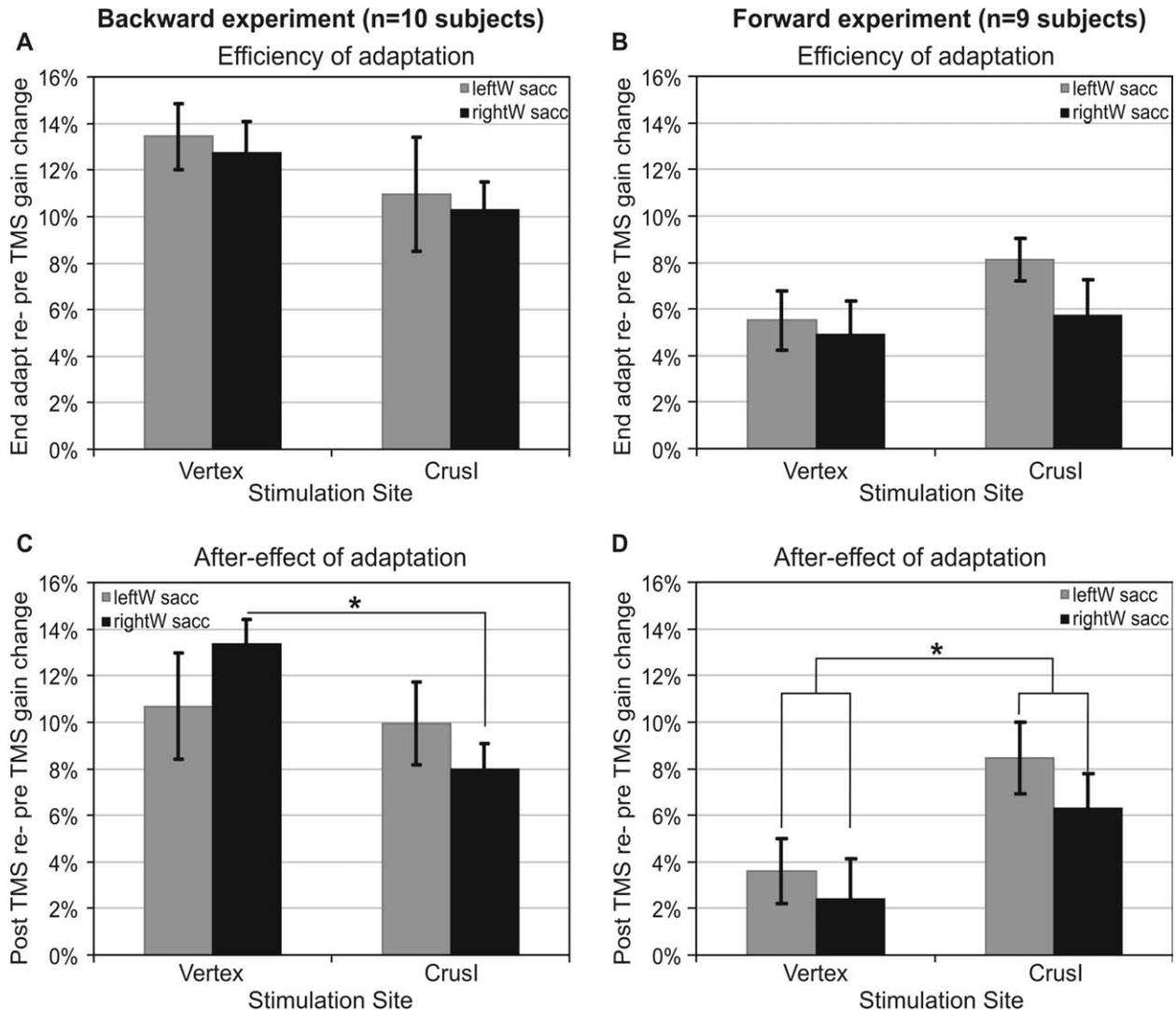


Figure 5.

Amount of adaptation in backward (A, C) and forward (B, D) experiments. Mean saccadic gain changes for the last 20 trials of the adaptation phase [efficiency of adaptation, (A) and (B)] and for the postadaptation phase [after-effect of adaptation, (C) and (D)] relative to preadapt TMS. Results for leftward saccades are shown with gray bars and data for rightward saccades are shown

with black bars. For the backward experiment, statistically significant differences of the adaptation after-effect between Vertex and Crus I stimulation for rightward saccades are indicated by (* $P < 0.05$, post-hoc Fisher's LSD test). For the forward experiment, repeated-measures ANOVA showed a significant effect of the stimulation site factor on the adaptation after-effect (* $P < 0.05$).

This reinforces the idea that the lateral cerebellum is specifically responsible for the induced hypometria and thus plays a role in saccadic performance.

Our finding of a bilateral hypometria induced by TMS over Crus I apparently differs from the conclusions of a recent lesion study in the monkey [Ohki et al., 2009]. In this study, unilateral lesions of the cerebellar hemisphere VI-VII (including Crus I) did not induce hypo- or hypermetria but increased the trial-to-trial variability in the amplitude of visually guided saccades. However, beside species differences, this apparent difference could be

explained by the smaller saccades investigated in Ohki et al.'s study (5° as compared to 10° in ours) or by the fact that monkeys could have recovered from a potential dysmetria during the 2 weeks period between the surgery and the first postlesion recording. Note that the hypometria observed in our study is bilateral, like the transitory bilateral hypometria induced by a midline vermal lesion in the monkey in the early postlesion phase [as soon as 2 days; Barash et al., 1999]. This raises the question whether TMS pulses over Crus I could additionally modulate neural activity in the vermis. In the mouse, Coutinho et al.

[2004] electrically stimulated slices of cerebellar cortex and found that Purkinje cells located 1–3 mm from the stimulation locus were activated through the parallel fibers. Although TMS is not as focal and does not have the same properties as electrical stimulation, it is uncertain whether TMS activation of parallel fibers could reach the vermis by propagating over 3.5 cm in our human subjects (see Materials and Methods section). Thus, our TMS effects can be assumed to be largely related to modification of neural activity within the Crus I lobule and strongly suggest that the lateral cerebellum is involved in saccade performance.

Effect of TMS Over Crus I on Saccadic Adaptation

TMS over Crus I did not significantly modify the initial speed or the efficiency of adaptation for either the backward or forward experiments. However, it significantly influenced the adaptation after-effect in different ways: for the backward adaptation, the after-effect for rightward saccades (ipsiversive to the stimulated cerebellar hemisphere) was reduced whereas for forward adaptation, the after-effect for saccades in both directions was increased. These modifications were, most likely, not related to the changes of saccade metrics obtained in preadaptation phase (see previous paragraph: “Effect of TMS over Crus I on saccade performance”). Indeed, whereas the induced hypometria in the preadaptation phase was only observed when stimulating Crus I at 0 ms, the modifications of adaptation were observed for the three TMS timings. Moreover, this hypometria was quite small (difference of gain of 0.03) and seems insufficient to explain the qualitatively different effects on saccadic adaptation of Vertex and Crus I stimulations. In addition, no effect of TMS was observed in the control experiment, indicating that the effects of TMS disclosed in the forward and backward experiments are specifically associated with adaptation mechanisms.

The present single-pulse TMS approach allows us to evaluate the time relative to saccade production at which the lateral cerebellum is involved in saccadic adaptation. Because modifications of adaptation were observed when stimulating Crus I at 0, 30, and 60 ms after saccade detection, Crus I seems to be implicated in saccadic adaptation around saccade execution time, corresponding to the occurrence of the target jump or the immediately following period. Thus, the stimulation could have interfered with intra- and postsaccadic mechanisms, like the cerebellar processing of error signals or the synaptic modifications resulting from the re-iteration of error signals. The lack of an effect of pulse timing could be explained by the fact that the 60 ms range of TMS timings was too narrow relative to the duration of the cerebellar involvement in saccadic adaptation. Another non exclusive possibility is that the TMS-induced modifications of adaptation after-effect are the consequences of an “rTMS-like” effect slowly building up over a session, rather than of a purely single-

pulse TMS effect. rTMS effects are commonly created by administering high frequency (>0.5 Hz) pulse trains for several minutes, after which an enhancement or inhibition of brain function is observed for several minutes [Aydin-Abidin et al., 2006]. Although we cannot rule out such an explanation, the low repetition rate of TMS pulses in our paradigm (0.2–0.3 Hz range) seems unlikely to create an “rTMS-like” effect. In addition, the timing-dependent modifications of saccade performance disclosed in the preadaptation phase clearly reveal the predominant contribution of a non rTMS-like effect in our study. Note further that the interpretation proposed in the following is valid irrespective of whether a pure single-pulse effect or a rTMS-like effect took place in our study.

Backward and forward adaptations are known to follow different time-courses: gain decrease is usually faster/easier to achieve than gain increase [Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouillères et al., 2009; Straube and Deubel, 1995; Straube et al., 1997]. Similar differences of gain changes between the two adaptation types were observed in the present study. Indeed in the Vertex session, the after-effect represented a gain change of around 3% for forward adaptation and of 10% for backward adaptation. Note that the small after-effect of forward adaptation does not affect our general conclusion, since TMS over Crus I turned out to have a significant facilitatory effect (whereas if no adaptation difference had been reported, a floor effect due to the low adaptation in the Vertex session could have been invoked). Therefore, our results strongly suggest that the stimulated cerebellar lobule is effectively involved in forward adaptation.

Another issue worth discussing is that TMS over Crus I seemed to specifically interfere with the after-effect of adaptation (Fig. 5, lower panels). One explanation would be that Crus I is involved in keeping in memory the adapted saccade gain reached after the adaptation phase, but not in the development of adaptive gain change *per se*. However, note that the significant effects of TMS on adaptation after-effects are paralleled by similar trends on adaptation efficiency (Fig. 5, upper panels). This observation suggests that TMS over Crus I started depressing backward adaptation and potentiating forward adaptation during the adaptation phase itself, and these effects become significant only when measuring the after-effect.

In the Introduction, three hypotheses about the potential role of Crus I in saccadic adaptation were proposed, assuming a single action of TMS. However, none of these hypotheses appears to adequately explain the present results. Indeed, Crus I is not specifically involved in the adaptation of saccades in the ipsiversive direction because the effect of TMS on forward adaptation was observed for both saccade directions. Moreover, for the same reason, Crus I is not specifically involved in processing one direction of error signals. Finally, Crus I is not specifically involved in one of the two adaptation types (backward or forward) because TMS over Crus I induced changes in both adaptation types. The demonstrated effectiveness of

cerebellar TMS on both types of adaptation additionally suggests that they are neurally controlled mechanisms, contrary to what has been proposed by Golla et al. [2008] for backward adaptation. These authors suggested that backward adaptation had a substantial passive component which is based on uncompensated fatigue. However, in addition to ours, the study of Jenkinson and Miall [2010] disputes this proposal by showing a partial reduction of backward adaptation with rTMS over the oculomotor vermis. Thus, these two studies strongly suggest that backward adaptation is an active mechanism, which relies on intact cerebellar function.

Because we found a differential TMS effect on the two adaptation types, we propose an alternative hypothesis assuming a dual effect of Crus I TMS on saccadic adaptation mechanisms. According to this hypothesis, TMS pulses could deactivate a network of neurons that is specifically involved in backward adaptation, leading to a reduction of adaptation after-effects. TMS pulses could also activate another network that is implied in forward adaptation, increasing the size of after-effects. These two networks of neurons could either occupy slightly different locations in the cerebellar hemisphere (e.g.: Purkinje cells of Crus I directly affected by TMS and Purkinje cells in neighbouring areas indirectly recruited via the parallel fiber system) or be functionally different within the same cerebellar area (Crus I). However, TMS does not provide further anatomical information on these cerebellar networks because several cell populations can be directly or indirectly affected by the TMS pulses (inhibitory interneurons, parallel fibers, and Purkinje cells). This dual-action hypothesis is consistent with the fact that TMS can generate both an excitatory effect and an inhibitory one. Indeed, TMS over the motor cortex excites pyramidal neurons and also inhibits them through inhibitory neurons activation [see for review: Terao and Ugawa, 2002]. To conclude, the present data provide a functional dissociation between backward and forward adaptation mechanisms and suggest separate neural substrates in the lateral cerebellum for these two plasticity mechanisms.

CONCLUSION

Our study provides the first clear evidence that the lateral cerebellum (Crus I) is involved in saccade metrics control and in saccadic adaptation in humans. Because TMS over Crus I had a dual effect on backward and forward adaptation and, respectively, impaired and enhanced the after-effects of these processes, our study confirms that these two types of adaptations are both active but separate mechanisms. Accordingly, a reappraisal of the current models of motor plasticity is required where not only the medial part of the cerebellum but also the lateral cerebellum contribute to saccade adaptation mechanisms, with possible separate neuronal populations in the lateral cerebellum involved in adaptive lengthening and shortening.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank D. Schutter for useful advice regarding the application of TMS over the cerebellum.

REFERENCES

- Alahyane N, Fonteille V, Urquizar C, Salemm R, Nighoghossian N, Pelisson D, Tilikete C (2008): Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *Cerebellum* 7:595–601.
- Ashburner J, Friston KJ (2005): Unified segmentation. *NeuroImage* 26:839–851.
- Aydin-Abidin S, Moliadze V, Eysel UT, Funke K (2006): Effects of repetitive TMS on visually evoked potentials and EEG in the anaesthetized cat: Dependence on stimulus frequency and train duration. *J Physiol* 574:443–455.
- Bahill AT, McDonald JD (1983): Frequency limitations and optimal step size for the two-point central difference derivative algorithm with applications to human eye movement data. *IEEE Trans Biomed Eng* 30:191–194.
- Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P (1999): Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 19:10931–10939.
- Catz N, Dicke PW, Thier P (2008): Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:7309–7314.
- Choi KD, Kim HJ, Cho BM, Kim JS (2008): Saccadic adaptation in lateral medullary and cerebellar infarction. *Exp Brain Res* 188:475–482.
- Coutinho V, Mutoh H, Knopfel T (2004): Functional topology of the mossy fibre-granule cell–Purkinje cell system revealed by imaging of intrinsic fluorescence in mouse cerebellum. *Eur J Neurosci* 20:740–748.
- Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T (2000): Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 54:148–155.
- Ettinger-Veenstra HM, Huijbers W, Gutteling TP, Vink M, Kenemans JL, Neggers SF (2009): fMRI-guided TMS on cortical eye fields: The frontal but not intraparietal eye fields regulate the coupling between visuospatial attention and eye movements. *J Neurophysiol* 102:3469–3480.
- Golla H, Tziridis K, Haarmeier T, Catz N, Barash S, Thier P (2008): Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur J Neurosci* 27:132–144.
- Hashimoto M, Ohtsuka K (1995): Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during visually guided saccades in man. *Brain* 118(Pt 5):1185–1193.
- Hayakawa Y, Nakajima T, Takagi M, Fukuhara N, Abe H (2002): Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: A functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologica* 216:399–405.
- Hernandez TD, Levitan CA, Banks MS, Schor CM (2008): How does saccade adaptation affect visual perception? *J Vis* 8:3–16.
- Hopp JJ, Fuchs AF (2004): The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog Neurobiol* 72:27–53.
- Iwamoto Y, Kaku Y (2010): Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp Brain Res* 204:145–162.
- Jenkinson N, Miall RC (2010): Disruption of saccadic adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior cerebellum in humans. *Cerebellum* 9:548–555.

- Kaku Y, Yoshida K, Iwamoto Y (2009): Learning signals from the superior colliculus for adaptation of saccadic eye movements in the monkey. *J Neurosci* 29:5266–5275.
- Kojima Y, Iwamoto Y, Yoshida K (2004): Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J Neurosci* 24:7531–7539.
- Kojima Y, Yoshida K, Iwamoto Y (2007): Microstimulation of the midbrain tegmentum creates learning signals for saccade adaptation. *J Neurosci* 27:3759–3767.
- Liem EI, Frens MA, van der Geest JN (2010): The correlation between cerebellar activity and properties of saccadic errors, an fMRI study. FENS 2010, Amsterdam, abstract 141.1.
- Mano N, Ito Y, Shibutani H (1991): Saccade-related Purkinje cells in the cerebellar hemispheres of the monkey. *Exp Brain Res* 84:465–470.
- McLaughlin SC (1967): Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 2:359–362.
- Miller JM, Anstis T, Templeton WB (1981): Saccadic plasticity: Parametric adaptive control feedback. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7:356–366.
- Neggers SF, Langerak TR, Schutter DJ, Mandl RC, Ramsey NF, Lemmens PJ, Postma A (2004): A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. *NeuroImage* 21:1805–1817.
- Noto CT, Watanabe S, Fuchs AF (1999): Characteristics of Simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccadic gain and direction. *J Neurophysiol* 81:2798–2813.
- Ohki M, Kitazawa H, Hiramatsu T, Kaga K, Kitamura T, Yamada J, Nagao S (2009): Role of primate cerebellar hemisphere in voluntary eye movement control revealed by lesion effects. *J Neurophysiol* 101:934–947.
- Panouillères M, Weiss T, Urquizar C, Saleme R, Munoz DP, Pelisson D (2009): Behavioral evidence of separate adaptation mechanisms controlling saccade amplitude lengthening and shortening. *J Neurophysiol* 101:1550–1559.
- Panouillères M, Urquizar C, Saleme R, Pelisson, D. (2011): Sensory processing of motor inaccuracy depends on previously performed movement and on subsequent motor corrections: A study of the saccadic system. *PLoS ONE* 6:e17329.
- Pelisson D, Alahyane N, Panouillères M, Tilikete C (2010): Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev* 34:1103–1120.
- Pelisson D, Goffart L, Guillaume A (2003): Control of saccadic eye movements and combined eye/head gaze shifts by the medio-posterior cerebellum. *Prog Brain Res* 142:69–89.
- Pisella L, Rossetti Y, Michel C, Rode G, Boisson D, Pelisson D, Tilikete C (2005): Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. *Neurology* 65:150–152.
- Ron S, Robinson DA (1973): Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. *J Neurophysiol* 36:1004–1022.
- Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW, Evans AC. 2000. MRI Atlas of the Human cerebellum. San Diego: Academic Press.
- Schraa-Tam CK, van Broekhoven P, van der Geest JN, Frens MA, Smits M, van der LA (2009): Cortical and cerebellar activation induced by reflexive and voluntary saccades. *Exp Brain Res* 192:175–187.
- Schutter DJ, van Honk J (2006): A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *J ECT* 22:176–178.
- Soetedjo R, Fuchs AF, Kojima Y (2009): Subthreshold activation of the superior colliculus drives saccade motor learning. *J Neurosci* 29:15213–15222.
- Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, Henderson TR, Janko NE, Allen NB, Mattingley JB (2005): Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: Application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 94:4520–4527.
- Straube A, Deubel H (1995): Rapid gain adaptation affects the dynamics of saccadic eye movements in humans. *Vision Res* 35:3451–3458.
- Straube A, Deubel H, Ditterich J, Eggert T (2001): Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology* 57:2105–2108.
- Straube A, Fuchs AF, Usher S, Robinson FR (1997): Characteristics of saccadic gain adaptation in Rhesus macaques. *J Neurophysiol* 77:874–895.
- Terao Y, Ugawa Y (2002): Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol* 19:322–343.
- Theoret H, Haque J, Pascual-Leone A (2001): Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neurosci Lett* 306:29–32.
- Xu-Wilson M, Tian J, Shadmehr R, Zee D (2010). TMS induced startle response and its effect on feedback control of saccades. Neuroscience, San Diego, USA, abstract 77.16.
- Zimmermann E, Lappe M (2009): Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J Neurosci* 29:11055–11064.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Résumé des résultats expérimentaux

Dans un premier temps, nous allons aborder les résultats obtenus pour l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Concernant les mécanismes de codage d'erreur permettant d'induire cette adaptation, une information visuelle restreinte à une courte période post-saccadique (15 ms) est suffisante pour induire une adaptation optimale des saccades réactives (chapitre I.). Nous avons également montré que l'adaptation en diminution d'amplitude de ces saccades prend place à un niveau plutôt tardif de la transformation sensori-motrice, comme l'indique l'étude du transfert aux anti-saccades (chapitre IV.). Néanmoins, ce site d'adaptation est situé en amont des signaux de copie efférente nécessaire à la programmation de séquences de saccades (chapitre V.). Concernant les substrats neuronaux impliqués, nous avons pu confirmer l'importance du rôle du cervelet médio-postérieur dans cette adaptation des saccades réactives grâce à notre étude des patients (chapitre II.). Cette même étude a permis de montrer qu'une structure cérébelleuse inféro-postérieure est impliquée spécifiquement dans l'adaptation des saccades réactives, et non dans l'adaptation de saccades volontaires. Enfin, nous avons mis en évidence pour la première fois l'implication des hémisphères cérébelleux grâce à l'application de stimulation magnétique transcrânienne chez le sujet sain (chapitre VI.).

Pour l'adaptation en augmentation d'amplitude, celle-ci semble encore plus spécifique du type de saccade adaptée que l'adaptation en diminution d'amplitude. En effet, l'adaptation en augmentation d'amplitude de saccades réactives ne transfère pas aux anti-saccades et celles en augmentation d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires ne modifient pas les saccades mémorisées (chapitres IV. et V.). L'absence de transfert aux saccades mémorisées peut aussi provenir d'un effet de position des yeux. Bien que ne permettant pas d'inférer directement du niveau auquel cette adaptation se met en place, ces résultats suggèrent que l'adaptation en augmentation d'amplitude n'implique pas principalement la voie finale commune à l'exécution de toutes les saccades. Par contre, un point commun avec l'adaptation en diminution d'amplitude est que le signal de copie efférente nécessaire à la programmation de séquences de saccades est codé en aval du site d'adaptation en augmentation d'amplitude (chapitre V.). Concernant les substrats neuronaux de cette adaptation, notre étude utilisant la TMS sur le lobule Crus I indique que cette région du cervelet latéral est impliquée dans la rétention de cette plasticité oculomotrice mais par

l'intermédiaire d'une population de neurones différente de celle engagée dans la rétention de l'adaptation en diminution d'amplitude (chapitre VI).

Enfin, résumons maintenant les nouvelles données concernant l'adaptation des saccades volontaires. Concernant les mécanismes de codage des signaux d'erreur, nous avons montré que la cible post-saccadique déplacée doit être présentée pendant au moins 50 ms après la fin de la saccade primaire afin d'induire une adaptation optimale des saccades volontaires. Comme cette durée minimale diffère de celle permettant une adaptation optimale des saccades réactives, nous proposons alors que le traitement de l'erreur visuelle post-saccadique diffère selon le type de saccades qui vient d'être produit (chapitre I.). L'adaptation des saccades volontaires est prise en compte lors de la préparation de la copie efférente puisque les secondes saccades des séquences compensent totalement les modifications adaptatives des premières saccades. Ceci suggère alors que, tout comme pour les saccades réactives, cette adaptation prend également place en amont du site où cette copie est codée (chapitre V.). Les études interrogeant directement les bases neurobiologiques de ces mécanismes adaptatifs ont permis de démontrer une similitude et deux différences marquantes entre l'adaptation des saccades réactives et celle des saccades volontaires. Similairement à l'adaptation des saccades réactives, l'intégrité du cervelet médio-postérieur est indispensable à la mise en place de l'adaptation de saccades volontaires (chapitre II.). A l'inverse des saccades réactives, l'adaptation de saccades volontaires implique spécifiquement une structure cérébelleuse antéro-supérieure, potentiellement dans la rétention d'adaptation de cette catégorie de saccade (chapitre II.). Cette plasticité des saccades volontaires met en jeu spécifiquement le PEF, potentiellement pour le traitement de l'erreur visuelle post-saccadique et/ou la mise en place de l'adaptation (chapitre III).

Implications de nos résultats

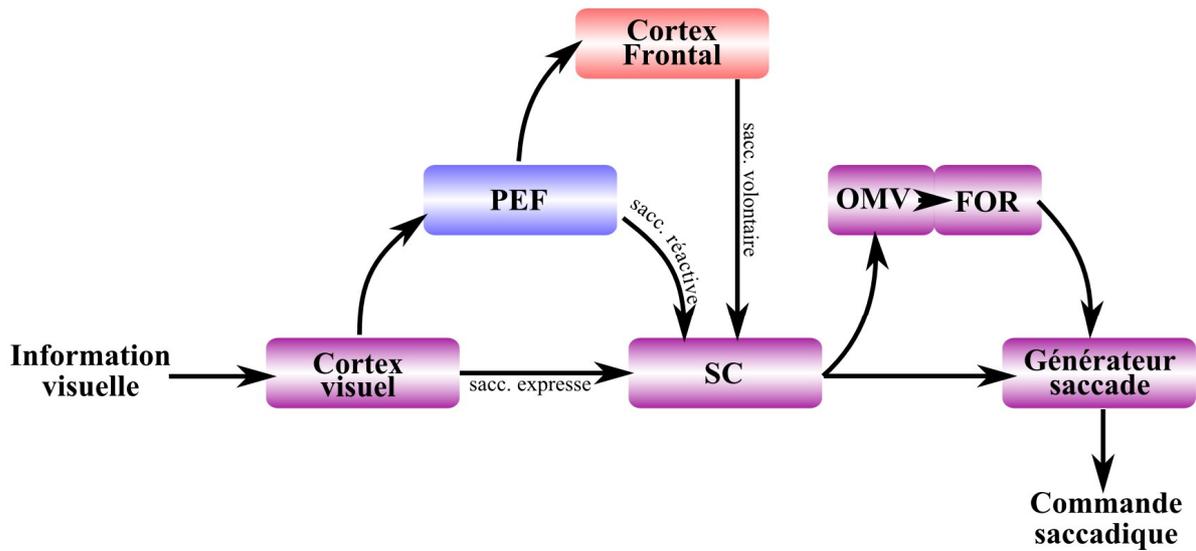
I. Nouveautés concernant les mécanismes d'adaptation saccadique

A. Proposition de modèle de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude

En prenant en compte les résultats des différentes études expérimentales ainsi que des données de la littérature, je voudrais proposer un modèle de l'adaptation saccadique se focalisant sur les processus de diminution d'amplitude. Dans la Figure 36A sont représentées, à titre de rappel, les principales structures impliquées dans la production de saccades réactives et volontaires. Dans la partie inférieure de cette figure, le modèle proposé est représenté (Figure 36B). Aucune flèche de sortie n'est représentée dans la Figure 36B. Toutefois, lorsque les modifications adaptatives prennent place dans le réseau proposé, ces changements se répercutent sur la métrique des saccades du fait du rôle des structures dans la production des saccades (Figure 36A).

Dans ce modèle, le colliculus supérieur n'est pas le site de l'adaptation mais il joue un rôle primordial dans la transmission du signal d'erreur au vermis oculomoteur. L'information visuelle concernant l'erreur post-saccadique parviendrait au colliculus supérieur par deux voies différentes, selon le type de saccades produites. Dans le cas de saccades volontaires, l'information visuelle pourrait transiter du cortex visuel au PEF, comme semble l'indiquer l'étude en TMS sur cette structure (Figure 36B – chapitre III.). Dans le cas des saccades réactives, nos données indiquent que l'information visuelle est transmise par une voie différente de celle des volontaires. En effet, nous avons montré que le traitement de l'information visuelle post-saccadique est différent pour les deux catégories de saccades (chapitre I.). Un second argument en faveur de cette hypothèse provient d'une étude en cours au laboratoire, réalisée par Ouazna Habchi dans le cadre de son stage de M2 avec Denis Péliisson. Le but de cette étude est de tester l'effet de la TMS sur le PEF dans l'adaptation des saccades réactives avec des conditions de stimulation similaires à celles utilisées dans le chapitre III. Les résultats préliminaires sur neuf sujets montrent que la TMS appliquée sur le PEF 30, 60 ou 90 ms après les saccades n'influe nullement sur l'adaptation des saccades réactives. Ainsi, le PEF ne semble pas impliqué, aux temps testés, dans la transmission de l'information visuelle post-saccadique ni dans la mise en place de l'adaptation de saccades réactives. J'ai alors proposé que l'information visuelle suite à une saccade réactive puisse transiter du cortex visuel au colliculus supérieur (Figure 36B), mais la contribution d'autres voies n'est pas à exclure.

A. Réseau impliqué dans la production de saccades



B. Modèle de l'adaptation saccadique

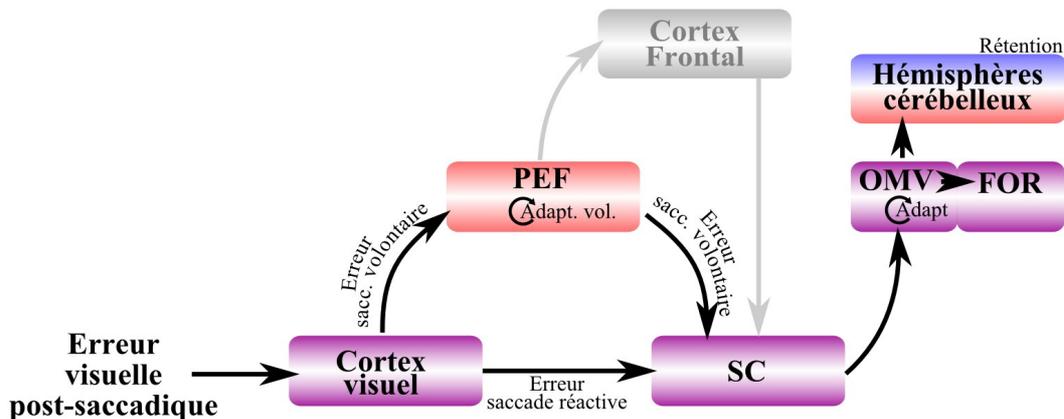


Figure 36 : Réseau impliqué dans la production de saccades (A) et modèle de l'adaptation saccadique (B).

(A) : Schéma des principales structures impliquées dans la production de saccades réactives ou volontaires. L'entrée d'information visuelle et la sortie motrice sont présentées sur cette figure. (B) : Modèle des structures impliquées dans l'adaptation saccadique, du traitement de l'erreur visuelle post-saccadique, jusqu'à la mise en place des modifications adaptatives et à leurs rétention.

Les aires indiquées en bleu sont spécifiques des saccades réactives, celles en rouge sont spécifiques des saccades volontaires et celles en violet sont des structures communes des deux catégories de saccades. Les hémisphères cérébelleux sont représentés en (B) comme étant bicolores car ils sont impliqués dans la rétention d'adaptation des deux catégories de saccades mais les structures ou les populations neuronales ne sont pas forcément identiques.

FOR : *Fastigial Oculomotor Region* – OMV : *Oculomotor Vermis* – PEF : *Parietal Eye Field* – SC : *Superior Colliculus*.

Le colliculus supérieur reçoit des informations visuelles de différentes aires corticales. Il est également impliqué dans la voie transmettant un signal de copie efférente au cortex frontal, via des projections sur le thalamus (voir pour revue : Sommer & Wurtz, 2008). C'est au niveau de cette structure que pourrait être calculé le signal d'erreur grâce à la comparaison de l'erreur prédite, basée sur la copie efférente, et l'erreur visuelle réelle, basée sur les informations visuelles post-saccadiques. Ce signal d'erreur est ensuite transmis au vermis oculomoteur, qui serait le site commun pour l'adaptation des saccades réactives et volontaires (Figure 36B). Les atteintes de la voie olivo-cérébelleuse chez les patients Wallenberg et les déficits d'adaptation des saccades réactives et volontaires associés permettent de proposer que le signal d'erreur parvient au vermis oculomoteur via des projections du colliculus supérieur sur l'olive inférieure. Les modifications adaptatives se mettent en place au niveau des lobules VI-VII du vermis cérébelleux, probablement grâce à des changements de l'activité *complex-spike* et *simple-spike* des cellules de Purkinje. Cette activité modifiée est ensuite transmise au niveau de la partie caudale du noyau fastigial, structure essentielle à l'expression de l'adaptation à cause de ses connexions vers le générateur saccadique.

Notre étude de TMS sur le lobule Crus I droit (chapitre VI.) ainsi que celle chez les patients cérébelleux (chapitre II.) ont permis de montrer que les hémisphères cérébelleux jouent un rôle dans l'adaptation saccadique, notamment dans sa rétention. Plus particulièrement, la zone du cervelet vascularisée par l'artère cérébelleuse supérieure (SCA) est impliquée exclusivement dans la rétention de l'adaptation des saccades volontaires. Et l'étude TMS sur le lobule Crus I des hémisphères cérébelleux a permis de conclure que la rétention d'adaptation des saccades réactives implique cette structure. Dans le modèle, il est proposé que des territoires cérébelleux différents puissent être impliqués dans la rétention d'adaptation des deux catégories de saccades. Cette adaptation une fois retenue pourrait ensuite être transmise au reste du système nerveux central via des projections des hémisphères cérébelleux vers le colliculus supérieur, le cortex frontal et le cortex pariétal (Glickstein et al., 2011).

Une fois les modifications adaptatives mises en place et retenues, ce sont les projections de la région fastigiale oculomotrice sur le générateur saccadique qui permettra à cette adaptation de s'exprimer.

Des études comportementales proposent que l'adaptation des saccades volontaires prenne place à une étape tardive de la transformation sensori-motrice, mais également à un niveau sensoriel. Le site d'adaptation tardif et commun aux deux catégories de saccades semble être

le vermis oculomoteur. Qu'en est-il alors du site d'adaptation sensoriel caractéristique des saccades volontaires ? Cotti et al. (2007) ont montré l'existence d'un transfert de l'adaptation des mouvements saccadiques volontaires aux mouvements du bras. Comme des représentations communes au bras et aux mouvements saccadiques sont présentes au niveau du cortex pariétal postérieur, les auteurs proposent que l'adaptation des saccades volontaires modifie les représentations spatiales à ce niveau. Puisque nous avons montré que la TMS sur le PEF interfère avec l'adaptation des saccades volontaires, le PEF pourrait être le site d'adaptation sensorielle spécifique des saccades volontaires. Toutefois, le cortex frontal a aussi été proposé comme aire candidate à l'adaptation des saccades volontaires (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009). Une étude en IRMf (Gerardin et al., en préparation) montre une activation du cortex pré-moteur ventral (PMv, structure proche du FEF latéral) pendant l'adaptation de saccades volontaires. Cette structure pourrait alors être impliquée dans l'adaptation de ces saccades. Mais le PMv est également activé lors de l'adaptation des saccades réactives, ce qui remet en cause le fait que cette structure soit spécifique de l'adaptation des saccades volontaires. Des études complémentaires semblent indispensables pour déterminer à quel niveau les représentations de l'espace visuel sont modifiées lors de l'adaptation des saccades volontaires.

Un dernier point à aborder dans notre modèle est le niveau auquel la copie efférente est codée (non représenté sur la Figure 36B). Les données de la littérature indiquent que les signaux de copie efférente impliquent une voie colliculo-thalamo-corticale (voir pour revue : Sommer & Wurtz, 2008). Dans notre étude sur les séquences de saccades (chapitre V.), nous avons montré que cette copie code pour le mouvement saccadique réel, adapté. Elle est donc obtenue en aval des sites d'adaptation, soit selon notre modèle en aval du vermis oculomoteur. La structure codant la copie efférente doit donc recevoir des afférences du vermis oculomoteur et posséder également des projections vers le colliculus supérieur.

B. Cohérence de ce modèle avec les données de la littérature

Seules deux études en électrophysiologie chez le singe suggèrent que le colliculus supérieur serait effectivement le site où les changements adaptatifs se mettent en place (Fitzgibbon & Goldberg, 1986; Takeichi et al., 2007). A l'inverse, cinq études, toujours en électrophysiologie chez le singe, ont montré de façon convaincante que le colliculus supérieur n'est pas le site de l'adaptation mais qu'elle se met en place en aval de celui-ci (Edelman & Goldberg, 2002; Frens & van Opstal, 1997; Goldberg et al., 1993; Melis & Van Gisbergen,

1996; Quessy et al., 2010). En accord avec la majorité des études en électrophysiologie chez le singe, notre modèle propose donc que le colliculus supérieur ne soit pas le site de l'adaptation commun aux saccades réactives et volontaires. Des études récentes ont montré que la stimulation post-saccadique des couches profondes du colliculus induit des changements de types adaptatifs pour des saccades réactives (Kaku et al., 2009; Kojima et al., 2007; Soetedjo et al., 2009). Les conclusions de ces études sont que le colliculus supérieur transmet le signal d'erreur au vermis oculomoteur. Parce que le colliculus supérieur est une structure commune aux deux catégories de saccades, le rôle du colliculus supérieur dans la transmission du signal d'erreur dans le cas des saccades réactives a été extrapolé au cas des saccades volontaires. Ce serait alors en amont du colliculus supérieur que les voies de transmission du signal d'erreur diffèreraient entre les deux catégories de saccades.

Les études de transfert entre catégorie de saccades ont suggéré l'existence de sites d'adaptation partiellement séparés (Alahyane et al., 2007; Collins & Dore-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007; Deubel, 1995a; Deubel, 1999; Erkelens & Hulleman, 1993; Fujita et al., 2002; Hopp & Fuchs, 2002; Hopp & Fuchs, 2010; Zimmermann & Lappe, 2009). Alors que l'adaptation des saccades volontaires affecte des étapes à la fois sensorielle et motrice, celle des saccades réactives n'implique qu'un niveau tardif, près de la sortie motrice (Cotti et al., 2007; Cotti et al., 2009). Un site d'adaptation commun aux deux catégories de saccades serait donc une aire proche de la sortie motrice. De nombreuses adaptations motrices sont sous le contrôle du cervelet. Dans le cas des saccades réactives, plusieurs études ont montré le rôle primordial du cervelet médio-postérieur dans leur adaptation. Comme l'inactivation du noyau fastigial n'empêche pas la mise en place de l'adaptation mais seulement son expression, cette information nous permet de proposer le vermis oculomoteur comme site commun de l'adaptation des saccades réactives et des saccades volontaires. Afin de rendre compte du faible transfert d'adaptation des saccades réactives aux saccades volontaires, on peut suggérer qu'au niveau du vermis oculomoteur deux populations de cellules de Purkinje se chevauchant partiellement soient impliquées dans les deux adaptations. En proposant le PEF comme structure d'adaptation spécifique des saccades volontaires, nous sommes en accord avec l'étude en IRMf (Gerardin et al., en préparation), celle de transfert aux anti-saccades (Cotti et al., 2009) et celle de transfert au pointage (Cotti et al., 2007). Toutefois, savoir si le PEF peut être à la fois impliqué dans la transmission du signal d'erreur pour l'adaptation des saccades volontaires et être le site spécifique de l'adaptation de ces saccades reste une question à élucider.

C. Les nouveautés de ce modèle

Une des nouveautés du modèle que nous proposons est que la dissociation entre l'adaptation des saccades réactives et l'adaptation des saccades volontaires est déjà présente à un niveau aussi précoce que celle du traitement de l'information visuelle post-saccadique. Cette différence de traitement visuel post-saccadique peut provenir d'une différence existant déjà à un niveau pré-saccadique. Dans le cas des saccades volontaires d'exploration, la cible saccadique nécessite d'être sélectionnée parmi plusieurs éléments de la scène visuelle. Cette sélection met en jeu des mécanismes attentionnels endogènes qui reposent sur un réseau dorsal fronto-pariétal comprenant le lobule pariétal supérieur, le sillon intra-pariétal postérieur (pIPS) et le FEF (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008). A l'inverse, concernant les saccades réactives, la sélection de la cible met en jeu des mécanismes attentionnels exogènes, car c'est l'apparition d'une nouvelle cible qui est à l'origine du déplacement attentionnel. Ces mécanismes impliquent un réseau fronto-pariétal ventral comprenant la jonction temporo-pariétale et le cortex frontal ventral (avec le gyrus frontal moyen, le gyrus frontal inférieur, l'operculum frontal et l'insula antérieure). Selon Madelain et al., (2010) la mémoire de la cible sélectionnée est retenue après la saccade grâce aux mécanismes attentionnels. Ainsi, le réseau dorsal fronto-pariétal serait encore activé après une saccade volontaire alors que le réseau ventral fronto-pariétal serait encore activé après une saccade réactive. Ces deux réseaux pourraient alors jouer un rôle dans le traitement de l'information visuelle post-saccadique. Cette différence des réseaux attentionnels impliqués dans les deux catégories de saccade pourrait ainsi expliquer les différences de traitement visuel post-saccadique. Cette hypothèse est un argument supplémentaire en faveur du rôle du cortex pariétal dans le traitement de l'information visuelle après une saccade volontaire.

Une autre nouveauté proposée par notre modèle et nos données est qu'il existerait des sites spécifiques à la rétention d'adaptation. En effet, les données de nos patients cérébelleux indiquent que les hémisphères cérébelleux supérieurs sont impliqués dans la rétention d'adaptation de saccades volontaires uniquement. De plus, en appliquant la TMS sur le lobule Crus I du cervelet latéral nous n'empêchons pas la mise en place de l'adaptation des saccades réactives, mais sa rétention est affectée. L'existence de structures différentes pour la mise en place de l'adaptation et sa rétention n'est pas spécifique au système saccadique mais a été mise en évidence précédemment dans le cas du réflexe vestibulo-oculaire (Li, Smith, & McElligott, 1995). Il a été exposé dans la partie introductive de ce manuscrit que l'adaptation saccadique repose sur au moins deux processus différents : un processus rapide qui apprend

beaucoup des erreurs éprouvées mais qui retient peu de cet apprentissage, et un processus lent qui apprend peu des erreurs mais qui possède une très forte capacité de rétention. Dans le modèle présenté ici, ceci se traduirait par le fait que le vermis oculomoteur et potentiellement le PEF sont des structures qui apprennent vite des erreurs, et donc jouent un rôle dans le processus adaptatif rapide. A l'inverse, les hémisphères cérébelleux ayant un rôle important dans la rétention des modifications plastiques, ces structures sont les substrats neuronaux potentiels du processus adaptatif lent. Ces propositions semblent concorder avec l'étude de Xu et Wilson et al. (2009a) qui montre que des patients ayant des atteintes vermiennes ont perdu leur capacité rapide d'adaptation mais présentent peu de déficits des processus lents.

D. L'adaptation en augmentation d'amplitude : un processus incompris !

Un des objectifs de cette thèse était d'élucider les mécanismes d'adaptation en augmentation d'amplitude. L'absence de transfert aux anti-saccades et aux saccades mémorisées semble indiquer que ce processus de plasticité implique des substrats neuronaux spécifiques pour l'adaptation de saccades réactives, de saccades volontaires d'exploration, d'anti-saccades et de saccades mémorisées. Des études comportementales précédentes ont proposé que l'adaptation en augmentation d'amplitude implique des étapes sensorielles de la transformation sensori-motrice (à l'inverse de l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives qui met en jeu un niveau plutôt moteur – Ethier et al., 2008a; Zimmermann & Lappe, 2010). Comme la production des divers types de saccades met en jeu des aires corticales différentes, l'adaptation en augmentation d'amplitude pourrait changer les représentations spatiales de cible au sein de ces différentes aires indépendamment les unes des autres. Ainsi, lorsqu'un type de saccade est adapté, seules les représentations spatiales au niveau de l'aire corticale impliquée à son déclenchement seraient modifiées, expliquant ainsi l'absence de transfert entre les catégories de saccade.

La possibilité que cette adaptation se mette en place à un niveau cortical est en accord avec le fait qu'elle prend place en amont du site où la copie efférente est codée. De plus, la rétention des modifications adaptatives augmentant l'amplitude des saccades réactives semble se produire en partie, au niveau du lobule Crus I. L'étude de Golla et al. (2008) montre que le cervelet est une structure indispensable à la mise en place de l'adaptation en augmentation d'amplitude. Ces résultats semblent donc incompatibles avec l'hypothèse formulée d'une adaptation induisant des modifications plastiques uniquement à un niveau cortical. Afin d'élucider les mécanismes et les substrats neuronaux de cette adaptation en augmentation

d'amplitude, de nouvelles études sont indispensables. D'autant plus si l'on considère que cette plasticité peut être utilisée à des fins thérapeutiques.

II. Diviser pour mieux régner : le mot d'ordre du cerveau ?

A. Allongement et raccourcissement adaptatif de mouvements

Nos résultats impliquent l'existence de mécanismes séparés pour la plasticité oculomotrice induisant une augmentation ou une diminution de l'amplitude des saccades. Cette dissociation entre adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude n'est pas spécifique du système saccadique. En effet, dans la discussion de l'article sur le transfert de l'adaptation aux anti-saccades (chapitre IV.), nous avons évoqué le fait que deux autres types de mouvements oculaires, le réflexe vestibulo-oculaire (Li et al., 1995; Kimpo, Boyden, Katoh, Ke, & Raymond, 2005) et la poursuite lente (Ono & Mustari, 2007), possèdent des mécanismes adaptatifs différents pour augmenter et diminuer l'amplitude de ces mouvements.

Dans le cas du membre supérieur, l'adaptation des mouvements de pointage peut être induite en éteignant une cible au début du mouvement saccadique orienté vers celle-ci et en la rallumant après la fin du mouvement de pointage, la cible étant décalée par rapport à sa position initiale (Magescas & Prablanc, 2006). Ce saut de cible n'induit pas de modifications d'amplitude des saccades, mais seulement des changements d'amplitude des mouvements du bras. L'adaptation des mouvements de pointage en augmentation d'amplitude est plus facile à induire par rapport à celle en diminution d'amplitude (C. Prablanc, communication personnelle). Il est également possible d'induire une recalibration des mouvements de saisie grâce à l'introduction d'une discordance entre les informations visuelles de l'objet à saisir et le retour haptique de cet objet. Mon-Williams & Bingham (2007) ont montré que les changements induits sont plus importants lorsqu'ils permettent de réduire la taille du mouvement que lorsqu'ils favorisent une augmentation de ce mouvement. Tout comme le système saccadique, l'adaptation des mouvements du bras (pointage ou saisie) se développe différemment selon que les modifications induisent une augmentation ou une diminution d'amplitude de ce mouvement.

En conclusion, notre système nerveux central possède des réponses différentes selon que le mouvement à adapter doit être rallongé ou raccourci. Dans le cas du système oculomoteur, augmenter et diminuer l'amplitude des mouvements oculaires reposent sur des processus

plastiques différents. Pour la motricité du membre supérieur, des différences de recalibration ont été mises en évidence entre augmentation et diminution d'amplitude mais on ignore si ces divergences reposent sur des mécanismes différents.

B. Comparaison homme/singe

Chez le singe (macaque rhésus), l'adaptation saccadique se développe plus lentement que chez l'homme (Kojima et al., 2004; Quessy et al., 2010; Straube et al., 1997). De plus, elle est peu spécifique de la catégorie de saccade adaptée (Fuchs, Reiner, & Pong, 1996; Straube et al., 1997), contrairement à l'homme pour lequel chaque sous-catégorie de saccades volontaires semble avoir un mécanisme d'adaptation propre. Enfin, nous avons montré qu'une erreur de durée plus courte est requise pour induire une adaptation optimale chez l'homme, par rapport au singe (Shafer et al., 2000). Ces différences d'adaptation entre les deux espèces semblent montrer que la plasticité oculomotrice chez le singe est non-optimale, car lente, par rapport à celle de l'homme. Elles indiquent également que les mécanismes adaptatifs spécifiques à la catégorie des saccades volontaires ont été acquis au cours de l'évolution, après la séparation avec les macaques. Pour comprendre les différences adaptatives entre l'homme et le macaque, voyons ce qu'il en est de la taille des cerveaux de ces deux espèces. Le cerveau humain est globalement plus gros que le cerveau de primates non-humains (Rilling, 2006; Semendeferi, Damasio, Frank, & Van Hoesen, 1997). Il est couramment admis que le volume du lobe frontal des macaques rapporté à la taille totale du cerveau est inférieur à celui de l'homme et des grands singes (Semendeferi et al., 1997; Semendeferi, Lu, Schenker, & Damasio, 2002). Cette différence s'explique entre autre par le fait que le cortex préfrontal est plus large chez l'homme que chez le macaque (Passingham, 2009). De plus, le volume du cervelet est plus important pour l'homme que pour le macaque, notamment au niveau des hémisphères cérébelleux (Balsters et al., 2010; MacLeod, Zilles, Schleicher, Rilling, & Gibson, 2003). L'adaptation plus lente des macaques pourrait-elle s'expliquer par le fait que leur cervelet est moins développé que chez l'homme ? En tout cas, l'augmentation de taille du lobe frontal de l'homme par rapport au macaque peut avoir favorisé le développement de nouvelles aires comme proposé par van Essen (2005). Ainsi, chez l'homme, des aires dédiées aux saccades volontaires et un système adaptatif qui leur est propre se seraient mis en place au cours de l'évolution. On peut également supposer le rôle de l'environnement sur le maintien du caractère réactif des saccades chez le singe. En effet, pour

les macaques, les risques de prédation et la compétition entre individus ont pu favoriser les mouvements plutôt automatiques, dont les saccades réactives.

Les macaques et les hominoïdés (superfamille comprenant : l'homme, le chimpanzé, le gorille, l'orang-outan et le gibbon) ont divergé il y a plus de 23-25 millions d'années (Marques-Bonet, Ryder, & Eichler, 2009). Or la plupart des études d'adaptation saccadique chez le singe ont été menés sur des macaques. Ceci laisse alors en suspens la possibilité qu'une plasticité oculomotrice rapide et spécifique de la catégorie saccadique soit présente chez tous les hominoïdés ou chez seulement certains d'entre eux. Si l'on s'intéresse au lobe frontal de l'homme et des grands singes (chimpanzé, orang-outan et gorille), le volume de ce lobe est similaire entre ces espèces lorsque rapporté à la taille totale du cerveau (Rilling, 2006; Semendeferi et al., 1997; Semendeferi & Damasio, 2000; Semendeferi et al., 2002). Toutefois, certaines régions du cortex frontal dont le cortex préfrontal sont plus développées chez l'homme que chez les grands singes (Schoenemann, Sheehan, & Glotzer, 2005; Semendeferi, Armstrong, Schleicher, Zilles, & Van Hoesen, 2001). Au niveau du cervelet, il est intéressant de noter que le volume du cervelet de l'homme est inférieur à celui des grands singes, toujours lorsqu'on rapporte celui-ci à la taille totale du cerveau (Rilling, 2006; Semendeferi & Damasio, 2000). Est-ce que ces quelques différences morphologiques entre l'homme et les grands singes pourraient s'accompagner de divergences au niveau des mécanismes de plasticité oculomotrice ? C'est une question qui pourrait être explorée afin de savoir à quel moment de la divergence entre l'homme et le singe, une plasticité oculomotrice rapide et spécifique de la catégorie de saccades est apparue.

C. Une multitude de processus d'adaptation

En faisant le bilan de la littérature et des résultats de ce travail de thèse, nous pouvons affirmer que le système nerveux central possède une multitude de mécanismes permettant de contrôler la précision de nos mouvements saccadiques. **(1)** : Il existe tout d'abord des mécanismes d'adaptation partiellement séparés selon les catégories et sous-catégories de saccade. Ainsi, selon le type d'activité motrice en jeu (saccade réactive, volontaire d'exploration, mémorisée, etc), notre système nerveux central ne va pas utiliser les mêmes moyens pour maintenir leur performance. L'explication sur la potentielle origine évolutive de ces mécanismes adaptatifs différents entre catégories et sous-catégories de saccades a été abordée dans le paragraphe précédent. **(2)** : Il y a ensuite des processus plastiques distincts selon la direction du signal d'erreur : que le système saccadique ait la nécessité d'augmenter

ou de réduire l'amplitude des saccades repose sur des modifications plastiques différentes. Cette différence peut trouver son origine fonctionnelle dans le fait que l'hypométrie et l'hypermétrie n'ont pas la même importance pour le système saccadique. Alors que l'hypométrie est tolérée par ce système, l'hypermétrie n'existe quasiment pas dans des conditions physiologiques mais a été le plus souvent rapportée dans des conditions pathologiques (voir pour un contre-argument : Kapoula, 1985). **(3)** : Puis, il semble exister des mécanismes distincts selon l'origine de l'imprécision saccadique responsable de l'adaptation. Par exemple, lorsque cette imprécision est d'origine pathologique, comme dans le cas d'une ténectomie, l'adaptation se met en place sur plusieurs jours (Abel et al., 1978; Kommerell et al., 1976; Optican & Robinson, 1980). Au contraire, lorsqu'une imprécision vers des cibles multiples est induite artificiellement avec le paradigme de double-saut de cible, Rolfs et al. (2010) ont montré que les modifications adaptatives se développent très rapidement. Toutefois, il semble juste de rappeler que l'adaptation induite dans l'étude de Rolfs et al. (2010) est une adaptation en diminution d'amplitude. Afin de vérifier si l'adaptation induite suite à une ténectomie repose effectivement sur des constantes de temps différentes, et donc des mécanismes différents, de celle induite avec le paradigme de double-saut de cible, il faut envisager de reproduire l'expérience de Rolfs et al. (2010) en augmentation d'amplitude. Comme avec le paradigme de double-saut de cible, différents mécanismes adaptatifs peuvent être sollicités ; il ne paraîtrait pas si surprenant que l'adaptation en augmentation d'amplitude induite avec ce paradigme et celle induite à la suite d'une ténectomie impliquent des mécanismes séparés. Cependant, l'existence de similitudes entre ces deux adaptations (constante de temps similaire si peu de cibles utilisées ; sous contrôle du cervelet) suggère que des substrats neuronaux communs peuvent être impliqués dans ces plasticités oculomotrices. Ces similitudes justifient alors l'utilisation du paradigme de double-saut de cible dans l'étude de la plasticité oculomotrice. Il reste cependant à établir clairement si les deux adaptations (ténectomie *versus* paradigme de double-saut) possèdent d'autres différences et si elles doivent alors être étudiées complètement indépendamment. **(4)** : Enfin, l'adaptation repose sur deux processus avec des constantes de temps bien distinctes : un processus rapide qui apprend beaucoup des erreurs mais retient peu et un processus lent qui apprend peu mais retient beaucoup. Xu-Wilson et al. (2009a) ont montré que ces deux processus reposent sur des substrats partiellement différents, puisque des patients cérébelleux ont perdu leur capacité d'adaptation rapide mais pas d'adaptation lente. Chez le singe, l'adaptation avec le paradigme de double-saut de cible se met en place avec

plus de 1000 essais, contre seulement une centaine chez l'homme. Est-ce que cela peut indiquer que l'adaptation chez l'animal repose uniquement sur un processus lent ?

L'existence d'un point de vue fonctionnel de ces nombreux processus d'adaptation n'exclut pas l'existence de substrats neuronaux partiellement communs. Dans le cas de l'adaptation des saccades réactives et volontaires, le cervelet médio-postérieur est impliqué dans les deux processus. Cependant, chaque processus adaptatif possède également des structures qui lui sont propre et affecte différentes étapes de la transformation sensori-motrice. Pour l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives, les structures impliquées dans la mise en place de l'adaptation sont proches de la sortie motrice. Dans le cas des saccades volontaires, une partie des aires impliquées sont proches de la sortie motrice alors que d'autres sont des structures engagés dans les processus de représentation de l'espace visuel nécessaires à une action. Enfin, pour l'adaptation en augmentation d'amplitude, le rôle du cervelet a été mis en évidence (Golla et al., 2008) mais celui-ci ne serait pas le seul à subir des modifications plastiques. Cette adaptation étant en effet couplée à des modifications des représentations de l'espace visuel nécessaires à une action mais également à des modifications des représentations de l'espace visuel perceptif (non utilisées lors de la production d'action), cette adaptation semble mettre en jeu différentes aires sensorielles.

Au final, les structures maintenant la précision de nos mouvements saccadiques sont distribuées à travers le système nerveux central. Au cours de l'évolution, le système nerveux central s'est développé et complexifié. Pendant ce développement évolutif, de nouvelles aires et de nouvelles fonctions se sont mises en place et seraient alors à l'origine de cette multiplicité de processus adaptatifs et des substrats neuronaux sous-jacents. La distribution des processus adaptatifs à différents niveaux du système nerveux central pourrait assurer la pérennité du fonctionnement du cerveau. Prenons comme hypothèse que l'adaptation saccadique est un processus simple et qu'elle n'implique qu'un seul substrat neuronal (ce qui n'est clairement pas le cas au vu de la littérature et de nos résultats). Imaginons que cette structure soit endommagée (accident, vieillissement, ...), alors toute adaptation serait irrémédiablement perdue. Actuellement, nous savons que les mécanismes adaptatifs reposent en fait sur un réseau complexe d'aires corticales et sous-corticales. Si une des structures de ce réseau est altérée, seule une partie des mécanismes adaptatifs sera perdue.

La division des processus adaptatifs semble à l'origine d'un contrôle efficace de la précision de nos divers mouvements saccadiques. Cette division pourrait également assurer une certaine pérennité du fonctionnement central.

Perspectives

I. Quelques questions fondamentales qui demeurent en suspens

A. Le signal d'erreur

Comprendre les mécanismes de plasticité motrice implique de comprendre le signal d'erreur qui permet à l'adaptation de se développer. Pour l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades volontaires, une erreur visuelle (décalage entre les yeux et la cible) présentée seulement 15 ms après la fin de la saccade n'est pas suffisante pour induire des modifications adaptatives optimales. A l'inverse, dans le cas des saccades réactives, cette même durée de 15 ms induit une adaptation optimale. A cause des délais liés à l'utilisation d'un écran d'ordinateur (fréquence de rafraîchissement : 140Hz), nous n'avons pas testé de durées de cibles post-saccadiques plus courtes que 15 ms. Toutefois, nos résultats laissent la question suivante en suspens : « est-ce que le traitement de l'information visuelle permettant d'induire l'adaptation pourrait avoir lieu pendant la réalisation de saccades réactives ? ». Lors de la réalisation d'une saccade, la scène visuelle glisse sur notre rétine, ce qui pourrait générer une sensation de mouvement, d'instabilité du monde. Toutefois nous percevons notre environnement visuel comme étant stable grâce au fait que pendant les saccades, les seuils de perception visuelle sont élevés. Ce phénomène appelé suppression saccadique peut induire une suppression de la visibilité (Campbell & Wurtz, 1978) mais également une suppression de la détection de mouvement (Burr, Holt, Johnstone, & Ross, 1982) et une suppression de la détection de déplacement (Bridgeman, Van der Heijden, & Velichkovsky, 1994). L'absence de perception de déplacement pendant les saccades explique pourquoi nous ne voyons pas nos yeux bouger lorsque nous regardons alternativement l'un puis l'autre de nos yeux dans un miroir. Ce phénomène justifie aussi le fait que les sauts intra-saccadiques de cible utilisés dans le paradigme de double-saut de cible ne sont pas consciemment perçus. L'existence de cette suppression saccadique de déplacement impliquerait donc que l'erreur entre la position de la cible et la position des yeux ne soit traitée qu'après la fin de la saccade. Toutefois, l'absence d'une perception consciente ne signifie pas pour autant que l'information n'est pas prise en compte par notre système nerveux central. C'est le cas par exemple de la vision aveugle (Cowey, 2010; Overgaard, 2011). Ce phénomène correspond à la capacité de patients, présentant des déficits visuels clairement établis, de détecter, localiser et discriminer des stimuli visuels sans être conscients de les avoir vus. Ainsi, même si le saut de cible n'est pas

consciemment perçu pendant une saccade réactive, il est possible que pour ces saccades uniquement, il y aurait une telle urgence à traquer la nouvelle cible que le traitement visuel concernant la position de cette cible puisse se produire pendant l'exécution de la saccade. Pour tester cette hypothèse et éliminer le problème de délai lié à la présentation vidéo, il faut envisager l'utilisation de diodes électroluminescentes afin de faire sauter la cible en début de saccades et de l'éteindre immédiatement à la fin de celle-ci.

Aucune information n'est disponible quant à la durée minimale du signal d'erreur qui permet d'induire une forte adaptation en augmentation d'amplitude. Cette adaptation est plus difficile à induire que celle en diminution d'amplitude, comme l'adaptation chez le singe est plus difficile à induire que chez l'homme. Par analogie avec le fait que l'adaptation chez le singe nécessite un signal d'erreur plus long pour se développer, cette adaptation en augmentation d'amplitude pourrait nécessiter un signal d'erreur robuste. Ainsi, pour obtenir des augmentations d'amplitude optimales, la durée de l'erreur visuelle devrait être plus longue que celle qui permet d'induire une adaptation en diminution d'amplitude. Cette hypothèse reste à être vérifiée.

Le colliculus supérieur serait une structure clé dans la transmission du signal d'erreur induisant la plasticité oculomotrice (Kaku et al., 2009; Kojima et al., 2007; Soetedjo et al., 2009). Afin de confirmer que le colliculus supérieur transmet bien le signal d'erreur, il serait intéressant d'utiliser une approche plus physiologique que de la stimulation électrique. L'enregistrement des couches profondes de cette structure pourrait permettre de garantir cette information. Dans ce but, il faudrait identifier les champs de mouvements de neurones de la partie rostrale du colliculus. Une fois ce champ de mouvement identifié, il serait possible d'utiliser le paradigme de double-saut de cible avec une erreur visuelle induite correspondant au champ de mouvement des neurones enregistrés. En se focalisant sur l'activité des neurones entre 60 et 160 ms après la fin des saccades, on pourrait voir si l'activité de ces neurones corrèle effectivement avec l'erreur visuelle expérimentée.

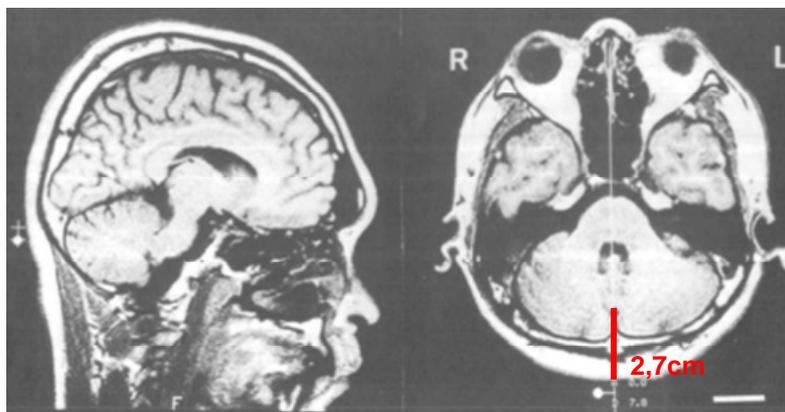
L'hypothèse formulée dans plusieurs études (Kaku et al., 2009; Kojima et al., 2007; Soetedjo et al., 2009) et dans le modèle proposé dans cette discussion est que le signal d'erreur est transmis au vermis oculomoteur. Un moyen de tester cette proposition pourrait être de stimuler les lobules vermiens VI-VII après des saccades visuellement guidées pour voir si cette stimulation peut induire des modifications adaptatives, comme celle mises en évidence par la stimulation des couches profondes du SC. Cette stimulation électrique chez le singe pourrait être efficace quand appliquée plus de 200-250 ms après la fin de la saccade, car

la stimulation des afférences du vermis à ces timings induit des modifications adaptatives (Kojima et al., 2007). On peut également envisager de mener une expérience similaire chez l'homme en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne. Comme il a été mis en évidence à différentes reprises qu'il est possible de perturber l'activité du vermis oculomoteur en utilisant une bobine en forme de huit classique, on peut envisager de stimuler cette structure avec ce genre de bobine TMS (Colnaghi et al., 2011; Hashimoto & Ohtsuka, 1995; Jenkinson & Miall, 2010). Toutefois, lors de la préparation de l'expérience TMS sur le cervelet latéral, j'ai exclu de l'étude les sujets pour lesquels la distance site à stimuler/scalp était supérieure à 2,5 cm. Ce critère de sélection a été mis en place car l'étude de Hashimoto & Ohtsuka (1995) suggère qu'une bobine en figure de huit plus petite que celle que nous avons utilisée ne peut atteindre des structures situées à plus de 2 cm en dessous du scalp. Dans les cas où la TMS vise le vermis oculomoteur, il faut prendre en compte le fait que celui-ci est généralement plus profond que les hémisphères cérébelleux et qu'il peut être aussi partiellement dissimulé par les hémisphères cérébelleux (Figure 37). Pour être sûr d'interférer avec l'activité neuronale des lobules vermiens VI-VII, il serait alors préférable d'utiliser des bobines telles qu'un « *iron core-coil* » (Epstein & Davey, 2002), une bobine conique (*double cone-coil*) ou une bobine Hesed (Roth, Zangen, & Hallett, 2002; Zangen, Roth, Voller, & Hallett, 2005), décrite dans la littérature comme pouvant permettre des stimulations centrales profondes.

B. Les sites de mise en place et de rétention d'adaptation

Les saccades volontaires correspondent à nos mouvements oculaires les plus fréquents et pourtant leur adaptation nécessite encore d'être élucidée. Grâce à ce travail de thèse, nous avons pu aborder la question de la voie de transmission du signal d'erreur ainsi que le rôle du cervelet dans leur adaptation. Toutefois, il reste encore à résoudre le fait que l'adaptation de ces saccades implique une étape sensorielle de la transformation sensori-motrice. Le cortex pariétal a été proposé dans cette discussion comme site spécifique à l'adaptation des saccades volontaires. Tester les capacités adaptatives de patients avec des atteintes pariétales focalisées et unilatérales pourrait permettre de confirmer ou d'infirmer cette proposition. Une étude préliminaire a été débutée à ce propos chez deux patientes présentant une ataxie optique. Pour ces deux patientes, les déficits d'adaptation mis en évidence étaient difficiles à interpréter en fonction des atteintes cérébrales. L'inclusion de nouveaux patients pourrait permettre de démêler ces résultats plutôt épineux.

IRM d'un sujet de l'étude d'Hashimoto & Ohtsuka (1995)



IRM d'un sujet de l'étude du chapitre VI

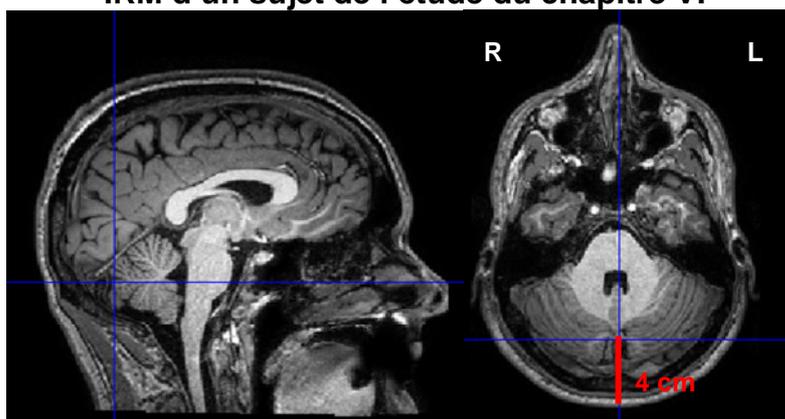


Figure 37 : Profondeur du vermis cérébelleux sous le scalp, exemple de deux sujets.

Coupes sagittale (gauche) et axiale (droite) des IRMs anatomiques de deux sujets. La barre rouge sur la coupe axiale indique la distance entre le vermis et le scalp. Notons que pour le sujet d'Hashimoto & Ohtsuka (1995), le vermis semble partiellement dissimulé par les hémisphères cérébelleux.

Figure extraite d'Hashimoto & Ohtsuka (1995) et de l'étude du chapitre VI (figure non présentée dans le chapitre).

Dans la partie introductive de ce manuscrit, nous avons indiqué que l'adaptation de certaines sous-catégories de saccades volontaires pourrait présenter des mécanismes adaptatifs propres. Il serait alors intéressant de déterminer à quel point les processus de plasticité oculomotrice sont distribués au niveau de notre système nerveux central. Pour cela, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle semble toute indiquée. Comme dans l'étude par Gerardin et al (en préparation), cette approche permettrait d'identifier des réseaux de structures corticales impliquées dans les processus adaptatifs. Une manière de confirmer les données d'imagerie pourrait ensuite consister en l'utilisation de la stimulation transcrânienne. Alors que dans les études d'imagerie, il est possible de détecter des faux positifs, l'application d'une perturbation corticale peut permettre de confirmer l'implication et de révéler le rôle exact d'une structure dans un processus d'intérêt. Toutefois, avant de me lancer dans des expériences de TMS en choc unique, je préconiserais tout d'abord l'utilisation de TMS répétitive (rTMS). L'avantage de la rTMS par rapport à la stimulation en choc unique est qu'il n'y a pas de nécessité d'inférer un moment précis d'implication de la structure stimulée dans l'adaptation saccadique. Différents protocoles de stimulation répétitive ont été décrits dans la littérature et celui qui semble avoir l'effet perturbateur le plus long est le protocole de thêta-burst continu (voir pour revue : Sandrini et al., 2011). En effet, la stimulation thêta-burst appliquée sur le cortex cérébral peut avoir un effet jusqu'à 30 minutes après l'arrêt de la stimulation (Nyffeler et al., 2008). Et cet effet à long-terme a aussi été confirmé lors de la stimulation du cervelet latéral (Popa, Russo, & Meunier, 2010). Grâce à cet effet sur le long-terme, le sujet peut être adapté après la stimulation, limitant ainsi les interférences liées à la stimulation tactile et auditive associée à la TMS. On peut ainsi envisager « d'inactiver » une structure corticale particulière telle que le FEF, le DLPFC (impliqué dans l'adaptation de saccades mémorisées ?), le cortex pré-moteur ventral (Gerardin et al, en préparation) puis de tester l'effet de cette stimulation à la fois sur la métrique des saccades et sur les processus adaptatifs. Si la stimulation répétitive d'une structure corticale affecte les processus de plasticité oculomotrice, l'étape suivante serait de déterminer la fenêtre de temps pendant laquelle la structure est impliquée dans ce mécanisme grâce à l'application de TMS en choc unique.

Une autre technique de stimulation transcrânienne qui peut être utilisée afin de déterminer le rôle de structures dans l'adaptation saccadique est la stimulation électrique par courant directe (tDCS). Le principe de cette stimulation est simple : il consiste à faire passer un courant électrique de faible intensité entre deux électrodes (voir pour revue : George & Aston-Jones, 2010). Le courant entre dans le cerveau par l'anode, passe à travers les tissus et ressort

au niveau de la cathode. En fonction de la direction du courant, la tDCS peut être appliquée de façon « cathodale » ou « anodale » (voir pour revue : Sparing & Mottaghy, 2008). Il a été montré qu'une stimulation anodale augmente l'excitabilité du cortex moteur alors qu'une stimulation cathodale la diminue (Nitsche et al., 2005). L'intérêt de cette technique est qu'elle induit des effets consécutifs qui peuvent durer jusqu'à une heure environ après la stimulation (Nitsche & Paulus, 2000) et qu'elle modulerait la décharge spontanée des neurones en agissant sur le potentiel de membrane et en modulant l'efficacité de récepteurs NMDA (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche et al., 2004). Comme les mécanismes de plasticité reposent sur des modulations de l'activité synaptique, cette technique semble tout à fait appropriée pour l'étude de l'adaptation saccadique.

L'élucidation des substrats neuronaux de l'adaptation saccadique chez l'homme pourrait être possible dans les années qui viennent grâce à l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle et de techniques de stimulation transcrânienne. Toutefois ces différentes techniques présentent encore des limites. En effet, la stimulation transcrânienne ne permet pas d'atteindre des aires profondes telles que le colliculus supérieur ou les ganglions de la base. Et seule l'imagerie fonctionnelle à haute résolution (exemple : Wildenberg, Tyler, Danilov, Kaczmarek, & Meyerand, 2011) peut permettre d'identifier la modification d'activité de structures de petites tailles. Les études chez l'animal demeurent alors indispensables pour approcher la compréhension du fonctionnement du cerveau humain.

II. La plasticité du système nerveux central comme outil thérapeutique

Trente ans en arrière, il était admis que de nouveaux neurones ne peuvent pas être générés chez l'adulte. Actuellement, nous savons qu'au moins au niveau de l'hippocampe, une neurogénèse peut avoir lieu chez l'adulte (voir pour revue : Sierra, Encinas, & Maletic-Savatic, 2011). En plus de cette neurogénèse, notre système nerveux central est dynamique car il possède la capacité de modifier son organisation à la suite d'expériences, au sens large : c'est ce qu'on décrit comme la plasticité cérébrale. Cette plasticité s'appuie sur des changements du nombre et/ou de la taille des synapses mais également sur des changements au niveau de la qualité des transmissions synaptiques. La réorganisation de notre système nerveux central est généralement corrélée à des changements comportementaux, comme nous le montre l'exemple des mécanismes d'adaptation saccadique. De nombreuses autres

manifestations de cette plasticité centrale ont été mises en évidence dans la littérature. Par exemple, lorsque que vous apprenez une nouvelle aptitude motrice (à jouer d'un instrument de musique, à danser, ...), cet apprentissage s'accompagne de modifications au niveau des structures des neurones. Une réorganisation corticale peut également survenir à la suite de modifications périphériques telles que la perte d'un membre (Kaas & Qi, 2004; Wall, Xu, & Wang, 2002), la perte de la vue, la greffe d'un membre (Giroux, Sirigu, Schneider, & Dubernard, 2001), ... A la suite d'une lésion cérébrale, le déficit comportemental, perceptif ou cognitif initial est généralement suivi d'une récupération spontanée de la fonction. Une réorganisation corticale est à l'origine de cette récupération spontanée. Malheureusement, ce recouvrement de fonction est souvent incomplet, laissant les patients avec des séquelles diverses.

Des techniques de rééducation ont alors été développées sur la base de cette plasticité cérébrale, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. A titre d'exemple, voyons le cas de la méthode de « mouvements induits par la contrainte ». A la suite d'un accident vasculaire cérébral, la mobilité du membre supérieur peut être réduite, même si le membre n'est pas totalement paralysé. Cette atteinte de la mobilité est généralement unilatérale, concernant le côté controlatéral à l'hémisphère lésé. En immobilisant le membre sain de ces patients 6 heures par jour, le cortex moteur du membre atteint se redéveloppe et cette réorganisation corticale corrèle avec une récupération de la mobilité du membre pathologique (Duffau, 2006; Taub, Uswatte, & Elbert, 2002). Cette méthode constitue un exemple parmi les diverses techniques de rééducation basées sur la plasticité du système nerveux central. Comme l'adaptation saccadique met en jeu des modifications de types plastiques, il serait intéressant de proposer une approche thérapeutique basée sur ces mécanismes. Deux catégories de patients (au moins) pourraient ressentir un effet bénéfique suite à l'augmentation de la taille de leurs mouvements oculaires saccadiques. Le premier groupe de patients correspond aux patients ayant une négligence spatiale unilatérale. Cette négligence est un trouble à la fois de l'utilisation et de la conscience de l'espace (voir pour revues : Malhotra et al., 2005; Pisella & Mattingley, 2004). Elle associe un défaut de traitement des informations sensorielles présentées dans la partie de l'espace du côté opposée à la lésion et une modification des actions en direction de cette partie de l'espace. Les mouvements en direction du champ « négligé » sont généralement plus lents et de moindre amplitude que ceux réalisés dans le champ sain. En augmentant l'amplitude des mouvements oculaires dans le champ « négligé » de ces patients, ainsi que l'amplitude du déplacement de l'attention visuelle accompagnant la saccade, on pourrait améliorer le traitement des informations

visuelles présent dans ce champ et ainsi réduire dans une certaine mesure cette négligence. Le deuxième groupe de patients qui pourrait bénéficier d'un accroissement de la taille des saccades sont les patients avec une hémianopsie latérale homonyme (Zhang, Kedar, Lynn, Newman, & Biouesse, 2006). Cette pathologie se caractérise par une amputation du champ visuel, controlatérale à une lésion rétro-chiasmatique des voies rétino-géniculo-striées. Une partie du champ visuel n'est donc plus visible pour ces patients, affectant voir même empêchant la réalisation de tâches de la vie quotidienne telle que la lecture, l'exploration visuelle, la conduite, ... Un moyen de compenser ce déficit serait alors d'augmenter la taille des saccades en direction du champ aveugle. Cette technique permettrait de placer dans le champ sain des éléments qui n'étaient pas visibles avant la saccade, favorisant ainsi une meilleure perception visuelle.

L'intérêt d'utiliser la plasticité oculomotrice induite avec un paradigme de double-saut de cible comme technique de rééducation est qu'elle se met en place rapidement, avec seulement une centaine d'essais (~20-30 minutes). Toutefois, la monotonie de la tâche oculomotrice (suivre des points sur un écran) est parfois démotivante voir fatigante pour des sujets sains comme pour des patients. Dans le cadre d'une rééducation, il serait important de rendre cette tâche plus stimulante sans pour autant la rendre plus complexe ou plus longue. De plus, il semble primordial de vérifier, déjà chez des sujets sains, si les modifications saccadiques induites au cours de la période d'adaptation transfèrent à certaines activités du quotidien, telles que la lecture ou l'exploration de scènes. Si ce n'est pas le cas, il faut alors envisager de trouver des protocoles d'adaptation saccadique qui se rapprochent de conditions « naturelles », c'est-à-dire des conditions vécues par les patients. Pour cela, il serait possible d'utiliser un protocole d'adaptation global comme celui décrit par Rolfs et al. (2010), avec des cibles présentées à différentes amplitudes et différentes excentricités. Rendre le paradigme de double-saut de cible plus écologique pourrait aussi nécessiter l'utilisation d'une scène visuelle plus complexe, tel qu'un arrière-plan.

Une question que l'on peut légitimement se poser concerne les effets à long terme de la plasticité oculomotrice. Afin d'utiliser l'adaptation saccadique à des fins thérapeutiques, il est primordial que la rétention d'adaptation soit forte. Robinson et al. (2006) ont répété le paradigme de double-saut de cible pendant 19 jours chez le singe. Au bout du 5^{ème} jour, il n'y a quasiment plus de modifications supplémentaires d'amplitude, mais le gain des saccades demeure à peu près au niveau atteint à la fin de la session d'adaptation du jour précédent. Ainsi, en répétant le paradigme de double-saut de cible sur plusieurs jours, on peut induire des

modifications durables. Toutefois, ces résultats chez le singe restent à vérifier chez l'homme. Un moyen supplémentaire pour améliorer la rétention d'adaptation pourrait être de coupler le paradigme de double-saut de cible avec la stimulation magnétique. Dans notre étude avec TMS sur le cervelet latéral, nous avons pu montrer une amélioration de la rétention d'adaptation en augmentation d'amplitude lorsque la stimulation était appliquée sur le lobule Crus I par rapport au cas où la stimulation était appliquée sur le vertex. La tDCS pourrait également être utilisée pour la rééducation comme un outil favorisant la mise en place ou la rétention de cette plasticité oculomotrice. L'emploi de ces techniques de stimulation transcrânienne (TMS et tDCS) est déjà envisagé comme aide à la rééducation dans d'autres contextes (voir comme exemple : Hummel & Cohen, 2006).

Avant de pouvoir utiliser l'adaptation saccadique à des fins thérapeutiques, la connaissance et la compréhension de son fonctionnement paraît indispensable (transfert à des activités du quotidien, rétention sur le long-terme). Une fois ces mécanismes élucidés, on peut envisager de coupler des protocoles d'adaptation plus écologiques avec des techniques de stimulation non-invasives à des fins thérapeutiques.

CONCLUSION

Nous voyons le monde grâce au couplage étroit entre le système visuel et le système oculomoteur. En maintenant la précision de nos mouvements saccadiques, notre système nerveux central entretient également une bonne perception visuelle.

Ce travail de thèse est une nouvelle pierre de l'édifice en construction sur la compréhension des processus plastiques nécessaires au maintien de la précision de nos saccades. Il a notamment permis de montrer/confirmer l'existence de multiples mécanismes d'adaptation saccadique. Tout particulièrement, nous avons mis en évidence que l'adaptation des saccades volontaires diffère de celle des saccades réactives à une étape aussi précoce que celle du traitement de l'information visuelle permettant la mise en place des modifications plastiques. De plus, nous avons pu montrer de nouvelles différences entre les processus adaptatifs qui augmentent l'amplitude de nos mouvements oculaires et ceux qui les diminuent. Dans un contexte plus large d'étude des mécanismes de plasticité motrice, ces résultats nous permettent de constater qu'un système aussi simple que le système oculomoteur dispose de différents processus pour maintenir ses performances.

Les différentes études réalisées au cours de cette thèse nous ont permis de mettre en évidence et d'établir le rôle de substrats neuronaux impliqués dans cette plasticité oculomotrice. Nous avons alors proposé un modèle de l'adaptation saccadique, avec des voies de traitement du signal d'erreur, des sites d'adaptation et des aires impliquées dans la rétention de cette plasticité. Cette meilleure compréhension des mécanismes plastiques de **maintien** de la performance motrice nous permet d'envisager d'utiliser cette adaptation saccadique à des fins thérapeutiques comme outil de **modification** de l'exploration visuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Abel, L. A., Schmidt, D., Dell'Osso, L. F., & Daroff, R. B. (1978). Saccadic system plasticity in humans. *Ann.Neurol.*, 4(4), 313-318.
- Abouaf, L., Panouilleres, M., Thobois, S., Majerova, V., Vighetto, A., Pelisson, D. et al. (2011). Mécanismes de plasticité saccadique chez les patients atteints de maladie de Parkinson. *accepté pour publication dans le Journal Français d'Ophthalmologie*.
- Aboukhalil, A., Shelhamer, M., & Clendaniel, R. (2004). Acquisition of context-specific adaptation is enhanced with rest intervals between changes in context state, suggesting a new form of motor consolidation. *Neurosci.Lett.*, 369(2), 162-167.
- Abrams, R. A., Dobkin, R. S., & Helfrich, M. K. (1992). Adaptive modification of saccadic eye movements. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 18(4), 922-933.
- Alahyane, N., Fonteille, V., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Pelisson, D. et al. (2008). Separate neural substrates in the human cerebellum for sensory-motor adaptation of reactive and of scanning voluntary saccades. *Cerebellum.*, 7(4), 595-601.
- Alahyane, N., & Pelisson, D. (2004). Eye position specificity of saccadic adaptation. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*, 45(1), 123-130.
- Alahyane, N., & Pelisson, D. (2005). Long-lasting modifications of saccadic eye movements following adaptation induced in the double-step target paradigm. *Learn.Mem.*, 12(4), 433-443.
- Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J. L. et al. (2007). Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res.*, 1135(1), 107-121.
- Albano, J. E. (1996). Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric or orbitocentric mapping? *Vision Res.*, 36(14), 2087-2098.
- Albano, J. E., & King, W. M. (1989). Rapid adaptation of saccadic amplitude in humans and monkeys. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 30(8), 1883-1893.
- Albus, J. S. (1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 10, 25-61.
- Allen, E.A., Pasley, B. N., Duong T., & Freeman, R.D. (2007). Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamics consequences. *Science* 137(5846), 1918-1921.
- Awater, H., Burr, D., Lappe, M., Morrone, M. C., & Goldberg, M. E. (2005). Effect of saccadic adaptation on localization of visual targets. *J.Neurophysiol.*, 93(6), 3605-3614.
- Bahcall, D. O., & Kowler, E. (1999). Illusory shifts in visual direction accompany adaptation of saccadic eye movements. *Nature*, 400(6747), 864-866.
- Bahcall, D. O., & Kowler, E. (2000). The control of saccadic adaptation: implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res.*, 40(20), 2779-2796.

- Bahill, A. T., Bahill, K. A., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). Closely spaced saccades. *Invest.Ophthalmol.*, 14(4), 317-321.
- Balsters, J. H., Cussans, E., Diedrichsen, J., Phillips, K. A., Preuss, T. M., Rilling, J. K. et al. (2010). Evolution of the cerebellar cortex: the selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. *NeuroImage*, 49(3), 2045-2052.
- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., & Thier, P. (1999). Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J.Neurosci.*, 19(24), 10931-10939.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neurosciences: à la découverte du cerveau* (Pradel ed.).
- Becker, W. (1989). The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Rev.Oculomot.Res.*, 3, 13-67.
- Becker, W., & Fuchs, A. F. (1969). Further properties of the human saccadic system: eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res*, 9(10), 1247-1258.
- Bekkering, H., Abrams, R. A., & Pratt, J. (1995). Transfer of saccadic adaptation to the manual motor system. *Hum.Mov Sci.*, 14(2), 155-164.
- Binder, M. D., Hirokawa, N., & Windhorst, U. (2008). *Encyclopedia of Neuroscience* (Springer ed.). Berlin.
- Blekher, T., Weaver, M., Rupp, J., Nichols, W. C., Hui, S. L., Gray, J. et al. (2009). Multiple step pattern as a biomarker in Parkinson disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, 15(7), 506-510.
- Bonnetblanc, F., & Baraduc, P. (2007). Saccadic adaptation without retinal postsaccadic error. *Neuroreport*, 18(13), 1399-1402.
- Briand, K. A., Strallow, D., Hening, W., Poizner, H., & Sereno, A. B. (1999). Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp.Brain Res.*, 129(1), 38-48.
- Bridgeman, B., Van der Heijden, A. H. C., & Velichkovsky, B. M. (1994). A theory of visual stability across saccadic eye movements. *Behav.and Brain Sciences*, 17(2), 247-292.
- Bruno, A., & Morrone, M. C. (2007). Influence of saccadic adaptation on spatial localization: comparison of verbal and pointing reports. *J.Vis.*, 7(5), 16-13.
- Burr, D. C., Holt, J., Johnstone, J. R., & Ross, J. (1982). Selective depression of motion sensitivity during saccades. *J.Physiol*, 333, 1-15.
- Buttner, U., & Buttner-Ennever, J. A. (2006). Present concepts of oculomotor organization. *Prog.Brain Res*, 151, 1-42.

- Buttner, U., Straube, A., & Spuler, A. (1994). Saccadic dysmetria and "intact" smooth pursuit eye movements after bilateral deep cerebellar nuclei lesions. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *57*(7), 832-834.
- Buttner-Ennever, J. A., Cohen, B., Pause, M., & Fries, W. (1988). Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. *J.Comp Neurol.*, *267*(3), 307-321.
- Büttner-Ennever J.A., Horn, A.K., Henn, V., Cohen, B. (1999). Projections from the superior colliculus motor map to omnipause neurons in monkey. *J.Comp Neurol.*, *413*(1), 55-67.
- Campbell, F. W., & Wurtz, R. H. (1978). Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement. *Vision Res.*, *18*(10), 1297-1303.
- Catz, N., Dicke, P. W., & Thier, P. (2005). Cerebellar complex spike firing is suitable to induce as well as to stabilize motor learning. *Curr.Biol.*, *15*(24), 2179-2189.
- Catz, N., Dicke, P. W., & Thier, P. (2008). Cerebellar-dependent motor learning is based on pruning a Purkinje cell population response. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, *105*(20), 7309-7314.
- Cecala, A. L., & Freedman, E. G. (2008). Amplitude changes in response to target displacements during human eye-head movements. *Vision Res.*, *48*(2), 149-166.
- Cecala, A. L., & Freedman, E. G. (2009). Head-unrestrained gaze adaptation in the rhesus macaque. *J.Neurophysiol.*, *101*(1), 164-183.
- Chaturvedi, V., & Van Gisbergen, J. A. (1997). Specificity of saccadic adaptation in three-dimensional space. *Vision Res.*, *37*(10), 1367-1382.
- Chen-Harris, H., Joiner, W. M., Ethier, V., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2008). Adaptive control of saccades via internal feedback. *J.Neurosci.*, *28*(11), 2804-2813.
- Choi, K. D., Kim, H. J., Cho, B. M., & Kim, J. S. (2008). Saccadic adaptation in lateral medullary and cerebellar infarction. *Exp.Brain Res.*, *188*(3), 475-482.
- Cloud, C. P., Herman, J. P., & Wallman, J. (2010). How small an intrasaccadic step will drive saccade adaptation. *Neuroscience, San Diego, USA, Abstract 77.12*.
- Collins, T. (2010). Extraretinal signal metrics in multiple-saccade sequences. *J.Vis.*, *10*(14), 7.
- Collins, T., & Dore-Mazars, K. (2006). Eye movement signals influence perception: Evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res.*, *46*(21), 3659-3673.
- Collins, T., Dore-Mazars, K., & Lappe, M. (2007a). Motor space structures perceptual space: evidence from human saccadic adaptation. *Brain Res.*, *1172*, 32-39.
- Collins, T., Heed, T., & Roder, B. (2010a). Eye-movement-driven changes in the perception of auditory space. *Atten.Percept.Psychophys.*, *72*(3), 736-746.

- Collins, T., Heed, T., & Roder, B. (2010b). Visual target selection and motor planning define attentional enhancement at perceptual processing stages. *Front Hum. Neurosci.*, 4, 14.
- Collins, T., Rolfs, M., Deubel, H., & Cavanagh, P. (2009). Post-saccadic location judgements reveal remapping of saccade targets to non-foveal locations. *J. of Vis.*, 9(5), 1-9.
- Collins, T., Semroud, A., Orriols, E., & Dore-Mazars, K. (2008). Saccade dynamics before, during, and after saccadic adaptation in humans. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 49(2), 604-612.
- Collins, T., Vergilino-Perez, D., Beauvillain, C., & Dore-Mazars, K. (2007b). Saccadic adaptation depends on object selection: evidence from between- and within-object saccadic eye movements. *Brain Res*, 1152, 95-105.
- Collins, T., Vergilino-Perez, D., Delisle, L., & Doré-Mazars, K. (2008). Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.*, 99(5), 2708-2718.
- Colnaghi, S., Ramat, S., D'Angelo, E., Cortese, A., Beltrami, G., Moglia, A. et al. (2011). Theta-Burst Stimulation of the Cerebellum Interferes with Internal Representations of Sensory-Motor Information Related to Eye Movements in Humans. *Cerebellum*.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306-324.
- Cotti, J., Guillaume, A., Alahyane, N., Pelisson, D., & Vercher, J. L. (2007). Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J. Neurophysiol.*, 98(2), 602-612.
- Cotti, J., Panouilleres, M., Munoz, D. P., Vercher, J. L., Pelisson, D., & Guillaume, A. (2009). Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J. Physiol.*, 587(Pt 1), 127-138.
- Cotti, J., Vercher, J. L., & Guillaume, A. (2011). Hand-eye coordination relies on extra-retinal signals: evidence from reactive saccade adaptation. *Behav. Brain Res.*, 218(1), 248-252.
- Cowey, A. (2010). The blindsight saga. *Exp. Brain Res.*, 200(1), 3-24.
- de Graaf, J. B., Pelisson, D., Prablanc, C., & Goffart, L. (1995). Modifications in end positions of arm movements following short-term saccadic adaptation. *Neuroreport*, 6(13), 1733-1736.
- Dearborn, W. F. (1904). Retinal local signs. *The Psychological Review*, 11, 297-307.
- Desmurget M., Pelisson D., Grethe J.S., Alexander G.E., Urquizar C., Prablanc C. et al. (2000). Functional adaptation of reactive saccades in humans: a PET study. *Exp. Brain Res.*, 132, 243-259.
- Desmurget M., Pelisson D., Urquizar C., Prablanc C., Alexander G.E., & Grafton S.T. (1998). Functional anatomy of saccadic adaptation in humans. *Nat. Neurosci.*, 1(6), 524-528.

- DeSouza, J. F., Menon, R. S., & Everling, S. (2003). Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related FMRI. *J.Neurophysiol.*, *89*(2), 1016-1023.
- Deubel, H. (1995a). Is saccade adaptation context-specific? In J.M. Findlay, R. Walker, & R. W. Kentridge (Eds.), *Eye movement research: mechanisms, processes and Applications* (pp. 77-187).
- Deubel, H. (1995b). Separate adaptive mechanisms for the control of reactive and volitional saccadic eye movements. *Vision Res.*, *35*(23-24), 3529-3540.
- Deubel, H. (1999). Separate mechanisms for the adaptive control of reactive, volitional, and memory-guided saccadic eye movements. In D. Gopher & A. Koriat (Eds.), *Attention and Performance XVII* (pp. 697-721).
- Deubel, H., & Schneider, W. X. (1996). Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res.*, *36*(12), 1827-1837.
- Deubel, H., Wolf, W., & Hauske, G. (1986). Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum.Neurobiol.*, *5*(4), 245-253.
- Dieterich, M., Bucher, S. F., Seelos, K. C., & Brandt, T. (2000). Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology*, *54*(1), 148-155.
- Ditterich, J., Eggert, T., & Straube, A. (2000a). Relation between the metrics of the presaccadic attention shift and of the saccade before and after saccadic adaptation. *J.Neurophysiol.*, *84*(4), 1809-1813.
- Ditterich, J., Eggert, T., & Straube, A. (2000b). The role of the attention focus in the visual information processing underlying saccadic adaptation. *Vision Res.*, *40*(9), 1125-1134.
- Dore-Mazars, K., & Collins, T. (2005). Saccadic adaptation shifts the pre-saccadic attention focus. *Exp.Brain Res.*, *162*, 537-542.
- Dore-Mazars, K., Vergilino-Perez, D., Collins, T., Bohacova, K., & Beauvillain, C. (2006). The use of recurrent signals about adaptation for subsequent saccade programming depends on object structure. *Brain Res.*, *1113*(1), 153-162.
- Dore-Mazars, K., Vergilino-Perez, D., Lemoine, C., & Bucci, M. P. (2011). Adaptation of reactive saccades in normal children. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*
- Duffau, H. (2006). Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J.Clin.Neurosci.*, *13*(9), 885-897.
- Edelman, J. A., & Goldberg, M. E. (2002). Effect of short-term saccadic adaptation on saccades evoked by electrical stimulation in the primate superior colliculus. *J.Neurophysiol.*, *87*, 1915-1923.
- Edelman, J. A., & Keller, E. L. (1996). Activity of visuomotor burst neurons in the superior colliculus accompanying express saccades. *J Neurophysiol.*, *76*(2), 908-926.

- Epstein, C. M., & Davey, K. R. (2002). Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J.Clin.Neurophysiol.*, *19*(4), 376-381.
- Erkelens, C. J., & Hulleman, J. (1993). Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp.Brain Res.*, *93*(1), 157-164.
- Ethier, V., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2008a). Changes in control of saccades during gain adaptation. *J.Neurosci.*, *28*(51), 13929-13937.
- Ethier, V., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2008b). Spontaneous recovery of motor memory during saccade adaptation. *J.Neurophysiol.*, *99*(5), 2577-2583.
- Fischer, B., & Boch, R. (1983). Saccadic eye movements after extremely short reaction times in the monkey. *Brain Res*, *260*(1), 21-26.
- Fischer, B., & Ramsperger, E. (1984). Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp.Brain Res*, *57*(1), 191-195.
- Fischer, B., & Weber, H. (1993). Express saccades and visual attention. *Behav.and Brain Res.*, *16*(3), 553-610.
- Fitzgibbon, E. J., & Goldberg, M. E. (1986). Cellular activity in the monkey superior colliculus during short term saccadic adaptation. In *Society for Neurosciences. Abstr.* *325.12*.
- Frens, M. A., & van Opstal, A. J. (1994). Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp.Brain Res.*, *100*, 293-306.
- Frens, M. A., & van Opstal, A. J. (1997). Monkey superior colliculus activity during short-term saccadic adaptation. *Brain Res.Bull.*, *43*(5), 473-483.
- Frueh, B. R., Hayes, A., Lynch, G. S., & Williams, D. A. (1994). Contractile properties and temperature sensitivity of the extraocular muscles, the levator and superior rectus, of the rabbit. *J.Physiol*, *475*(2), 327-336.
- Fuchs, A. F., & Binder, M. D. (1983). Fatigue resistance of human extraocular muscles. *J.Neurophysiol.*, *49*(1), 28-34.
- Fuchs, A. F., Reiner, D., & Pong, M. (1996). Transfer of gain changes from targeting to other types of saccade in the monkey: constraints on possible sites of saccadic gain adaptation. *J.Neurophysiol.*, *76*(4), 2522-2535.
- Fujikado, T., & Noda, H. (1987). Saccadic eye movements evoked by microstimulation of lobule VII of the cerebellar vermis of macaque monkeys. *J Physiol*, *394*, 573-594.
- Fujita, M., Amagai, A., Minakawa, F., & Aoki, M. (2002). Selective and delay adaptation of human saccades. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *13*(1), 41-52.
- Gaither, N. S., & Stein, B. E. (1979). Reptiles and mammals use similar sensory organizations in the midbrain. *Science*, *205*(4406), 595-597.

- Gaveau, V., Martin, O., Prablanc, C., Pelisson, D., Urquizar, C., & Desmurget, M. (2003). On-line modification of saccadic eye movements by retinal signals. *Neuroreport*, *14*(6), 875-878.
- Gaveau, V., Panouilleres, M., Brozzoli, C., Urquizar C., & Farne, A. (2010). Visual after-effects transfer to saccadic touch. *18th International Neuro-Ophthalmology Society Meeting, Lyon, France*.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud-Pechoux, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (1999). The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Exp.Brain Res*, *129*(2), 288-301.
- Gaymard, B., Rivaud, S., & Pierrot-Deseilligny, C. (1993). Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences. *Ann.Neurol.*, *34*(3), 404-406.
- Gaymard, B., Rivaud-Pechoux, S., Yelnik, J., Pidoux, B., & Ploner, C. J. (2001). Involvement of the cerebellar thalamus in human saccade adaptation. *Eur.J.Neurosci.*, *14*(3), 554-560.
- Georg, K., & Lappe, M. (2009). Effects of saccadic adaptation on visual localization before and during saccades. *Exp.Brain Res.*, *192*(1), 9-23.
- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 301-316.
- Gerardin, P., Miquée, A., Urquizar, C., & Pelisson, D. *En préparation*. Keeping the eyes on the spot: brain correlates of saccades adaptive control.
- Girard, B., & Berthoz, A. (2005). From brainstem to cortex: computational models of saccade generation circuitry. *Prog.Neurobiol.*, *77*(4), 215-251.
- Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., & Dubernard, J. M. (2001). Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat.Neurosci.*, *4*(7), 691-692.
- Glickstein, M., Sultan, F., & Voogd, J. (2011). Functional localization in the cerebellum. *Cortex*, *47*(1), 59-80.
- Goffart, L., & Pelisson, D. (1998). Orienting gaze shifts during muscimol inactivation of caudal fastigial nucleus in the cat. I. Gaze dysmetria. *J.Neurophysiol.*, *79*(4), 1942-1958.
- Goldberg, M. E., Musil, S. Y., Fitzgibbon, E. J., Smith, M. K., & Olson, C. R. (1993). The role of the cerebellum in the control of saccadic eye movements. In N. Mano (Ed.), *Cerebellum and Basal Ganglia in the control of movement* (pp. 203-211).
- Goldberg, M. E., & Wurtz, R. H. (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J Neurophysiol.*, *35*(4), 542-559.

- Golla, H., Tziridis, K., Haarmeier, T., Catz, N., Barash, S., & Thier, P. (2008). Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur.J.Neurosci.*, 27(1), 132-144.
- Groh, J. M., & Sparks, D. L. (1996). Saccades to somatosensory targets. II. motor convergence in primate superior colliculus. *J Neurophysiol.*, 75(1), 428-438.
- Guioton, D., Buchtel, H. A., & Douglas, R. M. (1985). Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp.Brain Res*, 58(3), 455-472.
- Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P. B., Millist, L., & White, O. B. (2007). Inhibitory control and spatial working memory in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 22(10), 1444-1450.
- Guthrie, B. L., Porter, J. D., & Sparks, D. L. (1983). Corollary discharge provides accurate eye position information to the oculomotor system. *Science*, 221(4616), 1193-1195.
- Haarmeier, T., Thier, P., Repnow, M., & Petersen, D. (1997). False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature*, 389(6653), 849-852.
- Hall, W. C., & Lee, P. (1997). Interlaminar connections of the superior colliculus in the tree shrew. III: The optic layer. *Vis.Neurosci.*, 14(4), 647-661.
- Hallett, P. E., & Lightstone, A. D. (1976). Saccadic eye movements to flashed targets. *Vision Res.*, 16(1), 107-114.
- Hamker, F. H., Zirnsak, M., Calow, D., & Lappe, M. (2008). The peri-saccadic perception of objects and space. *PLoS Comput.Biol.*, 4(2), e31.
- Hanes, D. P., & Wurtz, R. H. (2001). Interaction of the frontal eye field and superior colliculus for saccade generation. *J.Neurophysiol.*, 85(2), 804-815.
- Harris, C. M. (1995). Does saccadic undershoot minimize saccadic flight-time? A Monte-Carlo study. *Vision Res.*, 35(5), 691-701.
- Harting, J. K. (1977). Descending pathways from the superior colliculus: an autoradiographic analysis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol.*, 173(3), 583-612.
- Hashimoto, M., & Ohtsuka, K. (1995). Transcranial magnetic stimulation over the posterior cerebellum during visually guided saccades in man. *Brain*, 118 (Pt 5), 1185-1193.
- Havermann, K., & Lappe, M. (2010). The influence of the consistency of postsaccadic visual errors on saccadic adaptation. *J Neurophysiol.*, 103(6), 3302-3310.
- Havermann, K., Zimmermann, E., Fattori, P., & Lappe, M. (2010). Eye position effects in the adaptation of reactive saccades. *Neuroscience, San Diego, USA, Abstract 532.2*.
- Hayakawa, Y., Nakajima, T., Takagi, M., Fukuhara, N., & Abe, H. (2002). Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologica*, 216(6), 399-405.

- Helmchen, C., Straube, A., & Buttner, U. (1994). Saccadic lateropulsion in Wallenberg's syndrome may be caused by a functional lesion of the fastigial nucleus. *J.Neurol.*, *241*(7), 421-426.
- Henson, D. (1978). Corrective saccades: effects of altering visual feedback. *Vision Res.*, *18*, 63-67.
- Herman, J. P., Harwood, M. R., & Wallman, J. (2009). Saccade adaptation specific to visual context. *J.Neurophysiol.*, *101*(4), 1713-1721.
- Hernandez, T. D., Levitan, C. A., Banks, M. S., & Schor, C. M. (2008). How does saccade adaptation affect visual perception? *J.Vis.*, *8*(8), 3-16.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., & Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev.*, *80*(3), 953-978.
- Hoffman, J. E., & Subramaniam, B. (1995). The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept.Psychophys.*, *57*(6), 787-795.
- Hopp, J. J., & Fuchs, A. F. (2002). Investigating the site of human saccadic adaptation with express and targeting saccades. *Exp.Brain Res.*, *144*(4), 538-548.
- Hopp, J. J., & Fuchs, A. F. (2006). Amplitude adaptation occurs where a saccade is represented as a vector and not as its components. *Vision Res.*, *46*(19), 3121-3128.
- Hopp, J. J., & Fuchs, A. F. (2010). Identifying sites of saccade amplitude plasticity in humans: transfer of adaptation between different types of saccade. *Exp.Brain Res.*, *202*(1), 129-145.
- Horn, A. K. (2006). The reticular formation. *Prog.Brain Res.*, *151*, 127-155.
- Horn, A. K., Buttner-Ennever, J. A., & Buttner, U. (1996). Saccadic premotor neurons in the brainstem: functional neuroanatomy and clinical implications. *Neuro-Ophthalmology*, *16*(4), 229-240.
- Hubsch, C., Vidailhet, M., Rivaud-Pechoux, S., Pouget, P., Brochard, V., Degos, B. et al. (2011). Impaired saccadic adaptation in DYT11 dystonia. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry*.
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.*, *5*(8), 708-712.
- Inaba, N., Iwamoto, Y., & Yoshida, K. (2003). Changes in cerebellar fastigial burst activity related to saccadic gain adaptation in the monkey. *Neurosci.Res.*, *46*(3), 359-368.
- Ito, M. (1989). Long-term depression. *Annu.Rev.Neurosci.*, *12*, 85-102.
- Iwamoto, Y., & Yoshida, K. (2002). Saccadic dysmetria following inactivation of the primate fastigial oculomotor region. *Neurosci.Lett.*, *325*(3), 211-215.
- Jay, M. F., & Sparks, D. L. (1984). Auditory receptive fields in primate superior colliculus shift with changes in eye position. *Nature*, *309*(5966), 345-347.

- Jenkinson, N., & Miall, R. C. (2010). Disruption of Saccadic Adaptation with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Posterior Cerebellum in Humans. *Cerebellum*.
- Johnston, K., & Everling, S. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and voluntary saccades in non-human primates. *Brain Cogn.*, 68(3), 271-283.
- Kaas, J. H., & Qi, H. X. (2004). The reorganization of the motor system in primates after the loss of a limb. *Restor.Neurol.Neurosci.*, 22(3-5), 145-152.
- Kaku, Y., Yoshida, K., & Iwamoto, Y. (2009). Learning signals from the superior colliculus for adaptation of saccadic eye movements in the monkey. *J.Neurosci.*, 29(16), 5266-5275.
- Kaminski, H. J., & Richmonds, C. R. (2002). Extraocular muscle fatigue. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 956, 397-398.
- Kapoula, Z. (1985). Evidence for a range effect in the saccadic system. *Vision Res.*, 25(8), 1155-1157.
- Keller, E. L. (1989). The cerebellum. *Rev.Oculomot.Res*, 3, 391-411.
- Khan, A. Z., Heinen, S. J., & McPeck, R. M. (2010). Attentional cueing at the saccade goal, not at the target location, facilitates saccades. *J Neurosci.*, 30(16), 5481-5488.
- Kimpo, R. R., Boyden, E. S., Katoh, A., Ke, M. C., & Raymond, J. L. (2005). Distinct patterns of stimulus generalization of increases and decreases in VOR gain. *J.Neurophysiol.*, 94(5), 3092-3100.
- King, A. J. (2004). The superior colliculus. *Curr.Biol.*, 14(9), R335-R338.
- Klingenhoefer, S., & Bremmer, F. (2011). Saccadic suppression of displacement in face of saccade adaptation. *Vision Res*, 51(8), 881-889.
- Kojima, Y., Iwamoto, Y., Robinson, F. R., Noto, C. T., & Yoshida, K. (2008). Premotor inhibitory neurons carry signals related to saccade adaptation in the monkey. *J.Neurophysiol.*, 99(1), 220-230.
- Kojima, Y., Iwamoto, Y., & Yoshida, K. (2004). Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J.Neurosci.*, 24(34), 7531-7539.
- Kojima, Y., Iwamoto, Y., & Yoshida, K. (2005). Effect of saccadic amplitude adaptation on subsequent adaptation of saccades in different directions. *Neurosci.Res.*, 53, 404-412.
- Kojima, Y., Soetedjo, R., & Fuchs, A. F. (2010a). Changes in simple spike activity of some Purkinje cells in the oculomotor vermis during saccade adaptation are appropriate to participate in motor learning. *J.Neurosci.*, 30(10), 3715-3727.
- Kojima, Y., Soetedjo, R., & Fuchs, A. F. (2010b). Behavior of the oculomotor vermis for five different types of saccade. *J.Neurophysiol.*, 104(6), 3667-76.

- Kojima, Y., Yoshida, K., & Iwamoto, Y. (2007). Microstimulation of the midbrain tegmentum creates learning signals for saccade adaptation. *J.Neurosci.*, *27*(14), 3759-3767.
- Kommerell, G., Olivier, D., & Theopold, H. (1976). Adaptive programming of phasic and tonic components in saccadic eye movements. Investigation in patients with abducens palsy. *Invest.Ophthalmol.*, *15*(8), 657-660.
- Kording, K. P., Tenenbaum, J. B., & Shadmehr, R. (2007). The dynamics of memory as a consequence of optimal adaptation to a changing body. *Nat.Neurosci.*, *10*(6), 779-786.
- Kowler, E., Anderson, E., Doshier, B., & Blaser, E. (1995). The role of attention in the programming of saccades. *Vision Res.*, *35*(13), 1897-1916.
- Krab, L. C., Goede-Bolder, A., Aarsen, F. K., Moll, H. A., de Zeeuw, C. I., Elgersma, Y. et al. (2011). Motor learning in children with neurofibromatosis type I. *Cerebellum.*, *10*(1), 14-21.
- Kroller, J., de Graaf, J. B., Prablanc, C., & Pelisson, D. (1999). Effects of short-term adaptation of saccadic gaze amplitude on hand-pointing movements. *Exp.Brain Res.*, *124*(3), 351-362.
- Kroller, J., Pelisson, D., & Prablanc, C. (1996). On the short-term adaptation of eye saccades and its transfer to head movements. *Exp.Brain Res.*, *111*(3), 477-482.
- Langer, T., Kaneko, C. R., Scudder, C. A., & Fuchs, A. F. (1986). Afferents to the abducens nucleus in the monkey and cat. *J Comp Neurol.*, *245*(3), 379-400.
- Lavergne, L., Vergilino-Perez, D., Collins, T., & Dore-Mazars, K. (2010). Adaptation of within-object saccades can be induced by changing stimulus size. *Exp.Brain Res.*, *203*(4), 773-780.
- Leichnetz, G. R., & Goldberg, M. E. (1988). Higher centers concerned with eye movement and visual attention: cerebral cortex and thalamus. *Rev.Oculomot.Res.*, *2*, 365-429.
- Leigh, R. J., & Kennard, C. (2004). Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain*, *127*(Pt 3), 460-477.
- Lemij, H. G., & Collewyn, H. (1989). Differences in accuracy of human saccades between stationary and jumping targets. *Vision Res.*, *29*(12), 1737-1748.
- Lewis, R. F., Zee, D. S., Hayman, M. R., & Tamargo, R. J. (2001). Oculomotor function in the rhesus monkey after deafferentation of the extraocular muscles. *Exp.Brain Res.*, *141*(3), 349-358.
- Li, J., Smith, S. S., & McElligott, J. G. (1995). Cerebellar nitric oxide is necessary for vestibulo-ocular reflex adaptation, a sensorimotor model of learning. *J.Neurophysiol.*, *74*(1), 489-494.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(Pt 10), 2238-2247.

- Lisberger, S. G., Miles, F. A., & Zee, D. S. (1984). Signals used to compute errors in monkey vestibuloocular reflex: possible role of flocculus. *J.Neurophysiol.*, 52(6), 1140-1153.
- Lynch, J. C., Graybiel, A. M., & Lobeck, L. J. (1985). The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J Comp Neurol.*, 235(2), 241-254.
- Lynch, J. C., Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1994). Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Exp.Brain Res.*, 100(1), 181-186.
- Lynch, J. C., & McLaren, J. W. (1989). Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parietooccipital cortex in monkeys. *J Neurophysiol.*, 61(1), 74-90.
- MacAskill, M. R., Anderson, T. J., & Jones, R. D. (2002). Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain*, 125(Pt 7), 1570-1582.
- MacLeod, C. E., Zilles, K., Schleicher, A., Rilling, J. K., & Gibson, K. R. (2003). Expansion of the neocerebellum in Hominoidea. *J.Hum.Evol.*, 44(4), 401-429.
- Madelain, L., Harwood, M. R., Herman, J. P., & Wallman, J. (2010). Saccade adaptation is unhampered by distractors. *J Vis.*, 10(12), 29.
- Magescas, F., & Prablanc, C. (2006). Automatic drive of limb motor plasticity. *J Cogn Neurosci.*, 18(1), 75-83.
- Malhotra, P., Jager, H. R., Parton, A., Greenwood, R., Playford, E. D., Brown, M. M. et al. (2005). Spatial working memory capacity in unilateral neglect. *Brain*, 128(Pt 2), 424-435.
- Mano, N., Ito, Y., & Shibutani, H. (1991). Saccade-related Purkinje cells in the cerebellar hemispheres of the monkey. *Exp.Brain Res.*, 84(3), 465-470.
- Marques-Bonet, T., Ryder, O. A., & Eichler, E. E. (2009). Sequencing Primate Genomes: What Have We Learned? *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10(1), 355-386.
- Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *J.Physiol*, 202(2), 437-470.
- Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996). Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, 119 (Pt 4), 1183-1198.
- May, P. J. (2006). The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog.Brain Res*, 151, 321-378.
- McDowell, J. E., Dyckman, K. A., Austin, B. P., & Clementz, B. A. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn*, 68(3), 255-270.

- McLaughlin, S. C. (1967). Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept.Psychophys.*, 2, 359-362.
- Medendorp, W. P., Goltz, H. C., & Vilis, T. (2005). Remapping the remembered target location for anti-saccades in human posterior parietal cortex. *J.Neurophysiol.*, 94(1), 734-740.
- Melis, B. J., & Van Gisbergen, J. A. (1996). Short-term adaptation of electrically induced saccades in monkey superior colliculus. *J.Neurophysiol.*, 76(3), 1744-1758.
- Miller, J. M., Anstis, T., & Templeton, W. B. (1981). Saccadic plasticity: parametric adaptative control feedback. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 7(2), 356-366.
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (1995). *The Visual Brain in Action* (Oxford University Press ed.).
- Mohler, C. W., & Wurtz, R. H. (1976). Organization of monkey superior colliculus: intermediate layer cells discharging before eye movements. *J Neurophysiol.*, 39(4), 722-744.
- Moidell, B. G., & Bedell, H. E. (1988). Changes in oculocentric visual direction induced by the recalibration of saccades. *Vision Res.*, 28(2), 329-336.
- Mon-Williams, M., & Bingham, G. P. (2007). Calibrating reach distance to visual targets. *J Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 33(3), 645-656.
- Moon, S. Y., Barton, J. J. S., Mikulski, S., Polli, F. E., Cain, M. S., Vangel, M. et al. (2007). Where left becomes right: A magnetoencephalographic study of sensorimotor transformation for antisaccades. *NeuroImage*, 36(4), 1313-1323.
- Moschovakis, A. K., Scudder, C. A., & Highstein, S. M. (1996). The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog.Neurobiol.*, 50(2-3), 133-254.
- Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E., & Armstrong, I. T. (1998). Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp.Brain Res.*, 121(4), 391-400.
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of the eye movement. *Nature*, 5, 218-228.
- Munoz, D. P., & Wurtz, R. H. (1992). Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades. *J Neurophysiol.*, 67(4), 1000-1002.
- Munoz, D. P., & Wurtz, R. H. (1993a). Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. *J Neurophysiol.*, 70(2), 559-575.
- Munoz, D. P., & Wurtz, R. H. (1993b). Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. *J Neurophysiol.*, 70(2), 576-589.

- Muri, R., & Nyffeler, T. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades as revealed by lesion studies with neurological patients and transcranial magnetic stimulation (TMS). *Brain Cogn.*, 68(3), 284-292.
- Muri, R. M., Vermersch, A. I., Rivaud, S., Gaymard, B., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *J Neurophysiol.*, 76(3), 2102-2106.
- Niemeier, M., Crawford, J. D., & Tweed, D. B. (2003). Optimal transsaccadic integration explains distorted spatial perception. *Nature*, 422(6927), 76-80.
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J.Physiol*, 527 Pt 3, 633-639.
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S. et al. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J.Physiol*, 568(Pt 1), 291-303.
- Noda, H., Murakami, S., Yamada, J., Tamada, J., Tamaki, Y., & Aso, T. (1988). Saccadic eye movements evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkeys. *J.Neurophysiol.*, 60(3), 1036-1052.
- Noda, H., Sugita, S., & Ikeda, Y. (1990). Afferent and efferent connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, 302(2), 330-348.
- Noto, C. T., & Robinson, F. R. (2001). Visual error is the stimulus for saccade gain adaptation. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 12(2), 301-305.
- Noto, C. T., Watanabe, S., & Fuchs, A. F. (1999). Characteristics of Simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccadic gain and direction. *J.Neurophysiol.*, 81, 2798-2813.
- Nyffeler, T., Hartmann, M., Hess, C. W., & Muri, R. M. (2008). Visual vector inversion during memory antisaccades--a TMS study. *Prog.Brain Res.*, 171, 429-432.
- Nyffeler, T., Rivaud-Péchoix, S., Pierrot-Deseignilly, C., Diallo, R., & Gaymard, B. (2007). Visual vector inversion in the posterior parietal cortex. *Neuroreport*, 18(9), 917-920.
- Nyffeler, T., Cazzoli, D., Wurtz, P., Luzzi, M., Von Wartburg, R., Chaves, S. et al. (2008). Neglect-like visual exploration behaviour after theta burst transcranial magnetic stimulation of the right posterior parietal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 27(7), 1809-1813.
- O'Sullivan, E. P., Jenkins, I. H., Henderson, L., Kennard, C., & Brooks, D. J. (1995). The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. *Neuroreport*, 6(16), 2141-2144.

- Ohtsuka, K., & Noda, H. (1991). Saccadic burst neurons in the oculomotor region of the fastigial nucleus of macaque monkeys. *J.Neurophysiol.*, 65(6), 1422-1434.
- Ohtsuka, K., & Noda, H. (1995). Discharge properties of Purkinje cells in the oculomotor vermis during visually guided saccades in the macaque monkey. *J.Neurophysiol.*, 74(5), 1828-1840.
- Ono, S., & Mustari, M. J. (2007). Horizontal smooth pursuit adaptation in macaques after muscimol inactivation of the dorsolateral pontine nucleus (DLPN). *J.Neurophysiol.*, 98(5), 2918-2932.
- Optican, L. M., & Robinson, D. A. (1980). Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J.Neurophysiol.*, 44(6), 1058-1076.
- Overgaard, M. (2011). Visual experience and blindsight: a methodological review. *Exp.Brain Res.*, 209(4), 473-479.
- Pare, M., & Guitton, D. (1994). The fixation area of the cat superior colliculus: effects of electrical stimulation and direct connection with brainstem omnipause neurons. *Exp.Brain Res*, 101(1), 109-122.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 10(2), 232-237.
- Passingham, R. (2009). How good is the macaque monkey model of the human brain? *Curr.Opin.Neurobiol.*, 19(1), 6-11.
- Pelisson, D., Goffart, L., & Guillaume, A. (2003). Control of saccadic eye movements and combined eye/head gaze shifts by the medio-posterior cerebellum. *Prog.Brain Res.*, 142, 69-89.
- Pelisson, D., Goffart, L., Guillaume, A., & Quinet, J. (2003). Visuo-motor deficits induced by fastigial nucleus inactivation. *Cerebellum.*, 2(1), 71-76.
- Phillips, J. O., Fuchs, A. F., Ling, L., Iwamoto, Y., & Votaw, S. (1997). Gain adaptation of eye and head movement components of simian gaze shifts. *J Neurophysiol.*, 78(5), 2817-2821.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., & Muri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr.Opin.Neurol.*, 17(1), 17-25.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Prog.Brain Res.*, 142, 3-17.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991a). Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp.Brain Res.*, 83(3), 607-617.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991b). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114 (Pt 3), 1473-1485.

- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Muri, R., & Vermersch, A. I. (1995). Cortical control of saccades. *Ann.Neurol.*, *37*(5), 557-567.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Penet, C., & Rigolet, M. H. (1987). Latencies of visually guided saccades in unilateral hemispheric cerebral lesions. *Ann.Neurol.*, *21*(2), 138-148.
- Pisella, L., Alahyane, N., Blangero, A., Thery, F., Blanc, S., & Pelisson, D. (2011). Right-hemispheric dominance for visual remapping in humans. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *366*(1564), 572-585.
- Pisella, L., & Mattingley, J. B. (2004). The contribution of spatial remapping impairments to unilateral visual neglect. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, *28*(2), 181-200.
- Popa, T., Russo, M., & Meunier, S. (2010). Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul.*, *3*(3), 161-169.
- Prsa, M., Dicke, P. W., & Thier, P. (2010). The absence of eye muscle fatigue indicates that the nervous system compensates for non-motor disturbances of oculomotor function. *J Neurosci.*, *30*(47), 15834-15842.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & McNamara, J. O. (2005). *Neurosciences* (De Boeck Université, 3e édition ed.). Bruxelles: De Boeck & Larcier.
- Quessy, S., Quinet, J., & Freedman, E. G. (2010). The locus of motor activity in the superior colliculus of the rhesus monkey is unaltered during saccadic adaptation. *J Neurosci.*, *30*(42), 14235-14244.
- Quinet, J., & Goffart, L. (2009). Electrical microstimulation of the fastigial oculomotor region in the head-unrestrained monkey. *J.Neurophysiol.*, *102*(1), 320-336.
- Ramat, S., Leigh, R. J., Zee, D. S., & Optican, L. M. (2007). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain*, *130*(Pt 1), 10-35.
- Raybourn, M. S., & Keller, E. L. (1977). Colliculoreticular organization in primate oculomotor system. *J Neurophysiol.*, *40*(4), 861-878.
- Rilling, J. K. (2006). Human and NonHuman primate brains; are they allometric scaled versions of the same design? *Evolutionary Anthropology*, *15*, 65-77.
- Ritchie, L. (1976). Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *J.Neurophysiol.*, *39*(6), 1246-1256.
- Rivaud, S., Muri, R. M., Gaymard, B., Vermersch, A. I., & Pierrot-Deseilligny, C. (1994). Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp.Brain Res*, *102*(1), 110-120.
- Robinson, D. A. (1975). Oculomotor control signals. In G. Lennerstrand & P. Bach-Y-Rita (Eds.), *Basic Mechanisms of Ocular Motility and their clinical implications* (pp. 337-378).

- Robinson, F. R., & Fuchs, A. F. (2001). The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu.Rev.Neurosci.*, 24, 981-1004.
- Robinson, F. R., Fuchs, A. F., & Noto, C. T. (2002). Cerebellar influences on saccade plasticity. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 956, 155-163.
- Robinson, F. R., Noto, C. T., & Bevans, S. E. (2003). Effect of visual error size on saccade adaptation in monkey. *J Neurophysiol.*, 90(2), 1235-1244.
- Robinson, F. R., Noto, C. T., & Watanabe, S. (2000). Effect of visual background on saccade adaptation in monkeys. *Vision Res.*, 40(17), 2359-2367.
- Robinson, F. R., Soetedjo, R., & Noto, C. (2006). Distinct short-term and long-term adaptation to reduce saccade size in monkey. *J.Neurophysiol.*, 96(3), 1030-1041.
- Robinson, F. R., Straube, A., & Fuchs, A. F. (1993). Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J.Neurophysiol.*, 70(5), 1741-1758.
- Rolfs, M., Knapen, T., & Cavanagh, P. (2010). Global saccadic adaptation. *Vision Res*, 50(18), 1882-1890.
- Ron, S., & Robinson, D. A. (1973). Eye movements evoked by cerebellar stimulation in the alert monkey. *J.Neurophysiol.*, 36(6), 1004-1022.
- Roth, Y., Zangen, A., & Hallett, M. (2002). A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J.Clin.Neurophysiol.*, 19(4), 361-370.
- Salman, M. S., Sharpe, J. A., Eizenman, M., Lillakas, L., To, T., Westall, C. et al. (2006a). Saccadic adaptation in children. *J Child Neurol.*, 21(12), 1025-1031.
- Salman, M. S., Sharpe, J. A., Eizenman, M., Lillakas, L., To, T., Westall, C. et al. (2006b). Saccadic adaptation in Chiari type II malformation. *Can.J.Neurol.Sci.*, 33(4), 372-378.
- Sandrini, M., Umiltà, C., & Rusconi, E. (2011). The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 35(3), 516-536.
- Schiller, P. H., & Koerner, F. (1971). Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J.Neurophysiol.*, 34(5), 920-936.
- Schiller, P. H., Sandell, J. H., & Maunsell, J. H. (1987). The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *J.Neurophysiol.*, 57(4), 1033-1049.
- Schiller, P. H., & Tehovnik, E. J. (2001). Look and see: how the brain moves your eyes about. *Prog.Brain Res*, 134, 127-142.
- Schnier, F., Zimmermann, E., & Lappe, M. (2010). Adaptation and mislocalization fields for saccadic outward adaptation in humans. *J Eye Mvt Res*, 3(3), 1-18.

- Schoenemann, P. T., Sheehan, M. J., & Glotzer, L. D. (2005). Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat.Neurosci.*, 8(2), 242-252.
- Schraa-Tam, C. K., van Broekhoven, P., van der Geest, J. N., Frens, M. A., Smits, M., & van der, L. A. (2009). Cortical and cerebellar activation induced by reflexive and voluntary saccades. *Exp.Brain Res.*, 192(2), 175-187.
- Scudder, C. A. (2002). Role of the fastigial nucleus in controlling horizontal saccades during adaptation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 978, 63-78.
- Scudder, C. A., Batourina, E. Y., & Tunder, G. S. (1998). Comparison of two methods of producing adaptation of saccade size and implications for the site of plasticity. *J.Neurophysiol.*, 79(2), 704-715.
- Scudder, C. A., Kaneko, C. S., & Fuchs, A. F. (2002). The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. *Exp.Brain Res.*, 142(4), 439-462.
- Scudder, C. A., & McGee, D. M. (2003). Adaptive modification of saccade size produces correlated changes in the discharges of fastigial nucleus neurons. *J.Neurophysiol.*, 90(2), 1011-1026.
- Scudder, C. A., Moschovakis, A. K., Karabelas, A. B., & Highstein, S. M. (1996). Anatomy and physiology of saccadic long-lead burst neurons recorded in the alert squirrel monkey. II. Pontine neurons. *J.Neurophysiol.*, 76(1), 353-370.
- Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., & Van Hoesen, G. W. (2001). Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am.J.Phys.Anthropol.*, 114(3), 224-241.
- Semendeferi, K., & Damasio, H. (2000). The brain and its main anatomical subdivisions in living hominoids using magnetic resonance imaging. *J.Hum.Evol.*, 38(2), 317-332.
- Semendeferi, K., Damasio, H., Frank, R., & Van Hoesen, G. W. (1997). The evolution of the frontal lobes: a volumetric analysis based on three-dimensional reconstructions of magnetic resonance scans of human and ape brains. *J Hum.Evol.*, 32(4), 375-388.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nat.Neurosci.*, 5(3), 272-276.
- Semmlow, J. L., Gauthier, G. M., & Vercher, J. L. (1989). Mechanisms of short-term saccadic adaptation. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 15(2), 249-258.
- Shafer, J. L., Noto, C. T., & Fuchs, A. F. (2000). Temporal characteristics of error signals driving saccadic gain adaptation in the macaque monkey. *J.Neurophysiol.*, 84(1), 88-95.
- Shelhamer, M., Aboukhalil, A., & Clendaniel, R. (2005). Context-specific adaptation of saccade gain is enhanced with rest intervals between changes in context state. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1039, 166-175.

- Shelhamer, M., & Clendaniel, R. A. (2002a). Context-specific adaptation of saccade gain. *Exp.Brain Res.*, 146(4), 441-450.
- Shelhamer, M., & Clendaniel, R. A. (2002b). Sensory, motor, and combined contexts for context-specific adaptation of saccade gain in humans. *Neurosci.Lett.*, 332(3), 200-204.
- Shelhamer, M., Clendaniel, R. A., & Roberts, D. C. (2002). Context-specific adaptation of saccade gain in parabolic flight. *J.Vestib.Res.*, 12(5-6), 211-221.
- Sierra, A., Encinas, J. M., & Maletic-Savatic, M. (2011). Adult human neurogenesis: from microscopy to magnetic resonance imaging. *Front Neurosci.*, 5, 47.
- Snow, R., Hore, J., & Vilis, T. (1985). Adaptation of saccadic and vestibulo-ocular systems after extraocular muscle tenectomy. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.*, 26(7), 924-931.
- Soetedjo, R., & Fuchs, A. F. (2006). Complex spike activity of purkinje cells in the oculomotor vermis during behavioral adaptation of monkey saccades. *J.Neurosci.*, 26(29), 7741-7755.
- Soetedjo, R., Fuchs, A. F., & Kojima, Y. (2009). Subthreshold activation of the superior colliculus drives saccade motor learning. *J.Neurosci.*, 29(48), 15213-15222.
- Soetedjo, R., Kojima, Y., & Fuchs, A. F. (2008). Complex spike activity in the oculomotor vermis of the cerebellum: a vectorial error signal for saccade motor learning? *J Neurophysiol.*, 100(4), 1949-1966.
- Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2008). Brain circuits for the internal monitoring of movements. *Annu.Rev.Neurosci.*, 31, 317-338.
- Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, 44(4), 329-337.
- Sparks, D., Rohrer, W. H., & Zhang, Y. (2000). The role of the superior colliculus in saccade initiation: a study of express saccades and the gap effect. *Vision Res.*, 40(20), 2763-2777.
- Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat.Rev.Neurosci.*, 3(12), 952-964.
- Sparks, D. L., Holland, R., & Guthrie, B. L. (1976). Size and distribution of movement fields in the monkey superior colliculus. *Brain Res*, 113(1), 21-34.
- Sparks, D. L., & Jay, M. F. (1986). The functional organization of the primate superior colliculus: a motor perspective. *Prog.Brain Res*, 64, 235-241.
- Srimal, R., Diedrichsen, J., Ryklin, E. B., & Curtis, C. E. (2008). Obligatory adaptation of saccade gains. *J Neurophysiol.*, 99(3), 1554-1558.

- Stanton, G. B., Goldberg, M. E., & Bruce, C. J. (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J.Comp Neurol.*, 271(4), 493-506.
- Straube, A., & Deubel, H. (1995). Rapid gain adaptation affects the dynamics of saccadic eye movements in humans. *Vision Res.*, 35(23-24), 3451-3458.
- Straube, A., Deubel, H., Ditterich, J., & Eggert, T. (2001). Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology*, 57(11), 2105-2108.
- Straube, A., Fuchs, A. F., Usher, S., & Robinson, F. R. (1997). Characteristics of saccadic gain adaptation in Rhesus macaques. *J.Neurophysiol.*, 77, 874-895.
- Straube, A., Helmchen, C., Robinson, F., Fuchs, A., & Buttner, U. (1994). Saccadic dysmetria is similar in patients with a lateral medullary lesion and in monkeys with a lesion of the deep cerebellar nucleus. *J.Vestib.Res.*, 4(5), 327-333.
- Straube, A., Scheuerer, W., Robinson, F. R., & Eggert, T. (2009). Temporary lesions of the caudal deep cerebellar nucleus in nonhuman primates. Gain, offset, and ocular alignment. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1164, 119-126.
- Takagi, M., Zee, D. S., & Tamargo, R. J. (1998). Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J.Neurophysiol.*, 80(4), 1911-1931.
- Takeichi, N., Kaneko, C. R., & Fuchs, A. F. (2005). Discharge of monkey nucleus reticularis tegmenti pontis neurons changes during saccade adaptation. *J.Neurophysiol.*, 94(3), 1938-1951.
- Takeichi, N., Kaneko, C. R., & Fuchs, A. F. (2007). Activity changes in monkey superior colliculus during saccade adaptation. *J.Neurophysiol.*, 97(6), 4096-4107.
- Tanaka, M. (2003). Contribution of signals downstream from adaptation to saccade programming. *J Neurophysiol*, 90(3), 2080-2086.
- Taub, E., Uswatte, G., & Elbert, T. (2002). New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat.Rev.Neurosci.*, 3(3), 228-236.
- Thielert, C. D., & Thier, P. (1993). Patterns of projections from the pontine nuclei and the nucleus reticularis tegmenti pontis to the posterior vermis in the rhesus monkey: a study using retrograde tracers. *J.Comp Neurol.*, 337(1), 113-126.
- Thier, P., Dicke, P. W., Haas, R., & Barash, S. (2000). Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 405(6782), 72-76.
- Tian, J., & Zee, D. S. (2010). Context-specific saccadic adaptation in monkeys. *Vision Res.*, 50(23), 2403-2410.
- Tilikete, C., Koene, A., Nighoghossian, N., Vighetto, A., & Pelisson, D. (2006). Saccadic lateropulsion in Wallenberg syndrome: a window to access cerebellar control of saccades? *Exp.Brain Res.*, 174(3), 555-565.

- van Broekhoven, P. C., Schraa-Tam, C. K., van der, L. A., Smits, M., Frens, M. A., & van der Geest, J. N. (2009). Cerebellar contributions to the processing of saccadic errors. *Cerebellum*, 8(3), 403-415.
- van der Geest, J. N., Haselen, G. C., & Frens, M. A. (2006). Saccade adaptation in Williams-Beuren syndrome. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*, 47(4), 1464-1468.
- Van Der Werf, J., Jensen, O., Fries, P., & Medendorp, W. P. (2008). Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *J.Neurosci.*, 28(34), 8397-8405.
- van Essen, D. C. (2005). Surface-based comparisons of macaque and human cortical organization. In S. Dehaene, J. R. Duhamel, M. D. Hauser, & G. Rizzolatti (Eds.), *From Monkey Brain to Human Brain* (pp. 3-19).
- Vergilino-Perez, D., & Findlay, J. M. (2006). Between-object and within-object saccade programming in a visual search task. *Vision Res.*, 46(14), 2204-2216.
- Vidailhet, M., Grabli, D., & Roze, E. (2009). Pathophysiology of dystonia. *Curr.Opin.Neurol.*, 22(4), 406-413.
- Vilis, T., & Hore, J. (1981). Characteristics of saccadic dysmetria in monkeys during reversible lesions of medial cerebellar nuclei. *J.Neurophysiol.*, 46(4), 828-838.
- Voogd, J., & Barmack, N. H. (2006). Oculomotor cerebellum. *Prog.Brain Res*, 151, 231-268.
- Waespe, W., & Baumgartner, R. (1992). Enduring dysmetria and impaired gain adaptivity of saccadic eye movements in Wallenberg's lateral medullary syndrome. *Brain*, 115 (Pt 4), 1123-1146.
- Waespe, W., & Müller-Meisser, E. (1996). Directional reversal of saccadic dysmetria and gain adaptivity in a patient with a superior cerebellar infarction. *Neuro-Ophthalmology*, 16(1), 65-74.
- Wall, J. T., Xu, J., & Wang, X. (2002). Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Res.Brain Res.Rev.*, 39(2-3), 181-215.
- Wallman, J., & Fuchs, A. F. (1998). Saccadic gain modification: visual error drives motor adaptation. *J.Neurophysiol.*, 80(5), 2405-2416.
- Watanabe, S., Noto, C. T., & Fuchs, A. F. (2000). Flexibility of saccade adaptation in the monkey: different gain states for saccades in the same direction. *Exp.Brain Res*, 130(2), 169-176.
- Watanabe, S., Ogino, S., Nakamura, T., & Koizuka, I. (2003). Saccadic adaptation in the horizontal and vertical directions in normal subjects. *Auris Nasus Larynx*, 30 Suppl, S41-S45.
- Weber, R. B., & Daroff, R. B. (1971). The metrics of horizontal saccadic eye movements in normal humans. *Vision Res*, 11(9), 921-928.

- Wildenberg, J. C., Tyler, M. E., Danilov, Y. P., Kaczmarek, K. A., & Meyerand, M. E. (2011). High-resolution fMRI detects neuromodulation of individual brainstem nuclei by electrical tongue stimulation in balance-impaired individuals. *NeuroImage*.
- Wong, A. L., & Shelhamer, M. (2011). Sensorimotor adaptation error signals are derived from realistic predictions of movement outcomes. *J Neurophysiol.*, 105(3), 1130-1140.
- Wurtz, R. H. (2008). Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Res.*, 48(20), 2070-2089.
- Wurtz, R. H., & Albano, J. E. (1980). Visual-motor function of the primate superior colliculus. *Annu.Rev.Neurosci.*, 3, 189-226.
- Wurtz, R. H., & Goldberg, M. E. (1972). Activity of superior colliculus in behaving monkey. 3. Cells discharging before eye movements. *J.Neurophysiol.*, 35(4), 575-586.
- Wurtz, R. H., & Goldberg, M. E. (1989). *The neurobiology of saccadic eye movements*. Amsterdam: Elsevier.
- Wurtz, R. H., Joiner, W. M., & Berman, R. A. (2011). Neuronal mechanisms for visual stability: progress and problems. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 366(1564), 492-503.
- Wurtz, R. H., & Sommer, M. A. (2004). Identifying corollary discharges for movement in the primate brain. *Prog.Brain Res.*, 144, 47-60.
- Xu-Wilson, M., Chen-Harris, H., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2009a). Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *J Neurosci.*, 29(41), 12930-12939.
- Xu-Wilson, M., Zee, D. S., & Shadmehr, R. (2009b). The intrinsic value of visual information affects saccade velocities. *Exp.Brain Res.*, 196(4), 475-481.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin.Neurophysiol.*, 116(4), 775-779.
- Zhang, M., & Barash, S. (2000). Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature*, 408(6815), 971-975.
- Zhang, X., Kedar, S., Lynn, M. J., Newman, N. J., & Biouesse, V. (2006). Homonymous hemianopias: clinical-anatomic correlations in 904 cases. *Neurology*, 66(6), 906-910.
- Zimmermann, E., & Lappe, M. (2009). Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J.Neurosci.*, 29(35), 11055-11064.
- Zimmermann, E., & Lappe, M. (2010). Motor signals in visual localization. *J.Vis.*, 10(6), 1-11.



RÉSUMÉ

« - Comment apprécions-nous la complexité du monde qui nous entoure ?

- En bougeant nos yeux !

- Pourquoi ?

- Parce qu'une perception visuelle efficace (avec une acuité maximale) nécessite de placer l'image des éléments pertinents du champ visuel au niveau d'une petite partie de notre rétine : la fovéa. »

Les saccades oculaires sont les mouvements les plus rapides que peut produire notre organisme et sont, malgré tout, très précises. Le contrôle de ces mouvements représente un défi pour notre cerveau. En effet, ces saccades sont tellement rapides qu'aucune information visuelle ne peut modifier leur trajectoire en cours d'exécution. Mais alors, de quels moyens dispose notre cerveau pour maintenir ces performances tout au long de notre vie ? En cas d'imprécisions répétées, des mécanismes vont progressivement modifier l'amplitude de nos saccades oculaires afin d'en rétablir la précision. Cette adaptation saccadique repose sur des modifications centrales plastiques.

Ce travail de thèse a comme vocation d'élucider les caractéristiques de l'adaptation saccadique chez l'homme. Des approches complémentaires ont permis d'étudier d'une part, l'adaptation des deux grandes catégories de saccades, réactives et volontaires, et d'autre part, l'adaptation en diminution et en augmentation d'amplitude.

Nos données permettent de disséquer les mécanismes d'adaptation saccadique dans leur complexité et de mettre en évidence des structures neuronales indispensables à leur mise en place. Notre travail constitue également le support pour le développement de nouvelles procédures de rééducation, basées sur la plasticité oculomotrice.

Summary

“- How can we appreciate the complexity of the surrounding world?

- By moving our eyes.

- Why?

- Because an efficient visual perception (with a maximal acuity!) implies that the image of pertinent elements from the scene falls on a small part of our retina: the fovea.”

Ocular saccades are the fastest movements our organism can produce and they are also highly precise. The control of these movements is a challenge for our brain. Indeed, these saccades are so fast that no visual information can be used during their execution to modify their trajectory. But then, what means does our brain have to maintain these performances all life long? In case of repeated inaccuracies, some mechanisms will progressively modify the amplitude of our ocular saccades in order to restore accuracy. This saccadic adaptation relies on central plastic modifications.

The work of this doctorate was dedicated to clarify the characteristics of saccadic adaptation in Human. Complimentary approaches have allowed to study on one hand, the adaptation of the two main saccade categories, reactive saccades and voluntary saccades, and on another hand, the adaptation decreasing and increasing saccade amplitude.

Our data contributed to describe the complexity of mechanisms inherent in saccadic adaptation and highlights the neural substrates necessary for these adaptive changes to take place. Our work constitutes also the basis for the development of new rehabilitation procedures, based on oculomotor plasticity.