



LA DISTRACTIBILITE : BASES NEURALES, PHARMACOLOGIE ET MODELES EXPERIMENTAUX

Carine Condé

► To cite this version:

Carine Condé. LA DISTRACTIBILITE : BASES NEURALES, PHARMACOLOGIE ET MODELES EXPERIMENTAUX. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. NNT : 2007PA066187 . tel-00808982

HAL Id: tel-00808982

<https://theses.hal.science/tel-00808982>

Submitted on 8 Apr 2013

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

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



UNIVERSITE DE PARIS 6

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Sciences de la vie : Cerveau Cognition et Comportement (ED 158 : 3C)

Présentée par

Carine CONDY

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**LA DISTRACTIBILITE : BASES NEURALES, PHARMACOLOGIE ET
MODELES EXPERIMENTAUX**

SOUTENUE LE SEPTEMBRE 2007

Devant le jury composé de :

**Madame le Docteur Karine DORE-MAZARS
Monsieur le Professeur Robert FARINOTTI
Monsieur le Docteur Bertrand GAYMARD
Monsieur le Professeur Denis PELISSON
Monsieur le Docteur Thomas XXXXXX
Madame le Professeur Marie VIDAILHET**

**Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Examineur
Rapporteur
Examineur**

1 Introduction	4
2. Généralités : contrôle du mouvement du regard	7
2.1. Déplacement du regard : rappel anatomique	7
2.2. Stabilisation des yeux.....	8
2.3. Système de fixation	9
2.4. La saccade oculaire	10
2.4.1. Définition d'une saccade oculaire	10
2.4.2. Différents types de saccades	11
2.4.3. Déclenchement d'une saccade	12
3. La distractibilité : état actuel des connaissances	13
3.1. Les systèmes de contrôle du déplacement de l'attention	13
3.2. Définition oculomotrice de la distractibilité et mise en évidence	15
3.3. Principales aires cérébrales impliquées dans le système de déclenchement des saccades....	18
3.3.1. Le colliculus supérieur (CS).....	18
3.3.2. Rôle des structures sous corticales	19
3.3.3. Rôles des structures corticales.....	22
3.3.3.1. Champ oculomoteur frontal ou « frontal eye field » (FEF)	23
3.3.3.2. Champ oculomoteur supplémentaire ou « supplementary eye field » (SEF).....	24
3.3.3.3. Champ oculomoteur cingulaire ou « cingular eye field » (CEF)	25
3.3.3.4. Champ oculomoteur pariétal ou « parietal eye field » (PEF).....	26
3.3.4. L'aire 46 de Brodmann	29
3.4. Pathologies / états où l'on rencontre ce syndrome	30
3.4.1. Conditions physiologiques	30
3.4.2. Conditions pathologiques	31
3.4.2.1. Pathologies focales.....	31
3.4.2.2. Pathologies en neurologie et psychiatrie	32
3.4.2.2.1. Exemple de pathologie neurologique : la paralysie supra nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski	32
3.4.2.2.2. Exemple de pathologie psychiatrique : la schizophrénie	37
4. Questions posées / Hypothèses de travail :	42
4.1. Anatomie	43
4.1.1. Localisation dans le cortex ?	43
4.1.2. Rôle des structures sous corticales ?	44
4.2. Pharmacologie	44
4.2.1. La kétamine comme modèle pharmacologique de la schizophrénie.....	44
4.2.2. Etude chez l'homme : système cholinergique et antisaccades	47
5. Partie expérimentale	49
5.1. Matériels et méthodes : Un complément à la partie expérimentale sur le primate	49
5.1.1. Un complément sur la méthodologie utilisée dans les études chez le primate non humain.....	49
5.1.2. L'apprentissage	50
5.1.2.1. La poursuite oculaire et la fixation.....	50
5.1.2.2. Les saccades réflexives	51
5.1.2.3. Apprentissage des antisaccades.....	52
5.1.3. Stabilité des performances	53
5.1.5. Difficultés rencontrées	54
5.2. Article 1 : Antisaccade Deficit after Inactivation of the Principal Sulcus in Monkeys	55
5.3. Article 2 : Neural substrate of antisaccades : role of subcortical structures	56
5.4. Article 3 : Ketamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys	57
5.4. Etudes en cours :	58

5.4.1. La distractibilité chez les patients atteints de Paralyse supranucléaire progressive : étude pilote de l'efficacité de l'Aricept® donepezil	58
5.4.1.1. Objectifs et plan expérimental.....	58
5.4.1.2. Patients et méthodes	58
5.4.1.2.1. Sélection des personnes.....	58
5.4.1.2.2. Les paradigmes oculomoteurs étudiés.....	60
5.4.1.2.3. Administration des médicaments expérimentaux	61
5.4.1.2.4. Effets indésirables et contre indications.....	62
5.4.1.2.5. Traitements interdits et autorisée au cours de l'étude	63
5.4.1.2.5. Déroulement pratique du protocole.....	65
5.4.1.2.6. Critères d'évaluation	67
5.4.1.2.7. Recueil et analyse des données	67
5.4.1.3. Résultats attendus	68
5.4.1.4. Résultats obtenus sur 9 patients	69
5.4.2. Réactivité du modèle « kétamine »	71
5.4.2.1. Agents pharmacologiques utilisés pour l'étude	71
5.4.2.2. Protocoles d'injection des associations d'agents pharmacologiques	72
5.4.2.3. Résultats	73
5.4.2.3.1. Halopéridol et kétamine	73
5.4.2.3.2. Olanzapine et kétamine	77
6 Discussion / synthèse	80
6.1. Modèle.....	81
6.1.1. Les antisaccades : un bon modèle pour étudier le syndrome de distractibilité ?	81
6.1.2. Peut-on comparer le cortex de l'homme à celui de singe ?.....	82
6.1.3. Comparaison des deux modèles pharmacologiques étudié : avantages et limites	83
6.2. Synthèse	88
6.3. Etudes pharmacologiques.....	92
6.3.1. Neuroleptiques et kétamine	92
6.3.2. Acétylcholine et distractibilité	94
6.3.3. Conclusion.....	95
7. Perspectives	96
8. Bibliographie	100
9. Table des illustrations et abréviations	112
9.1. Figures.....	112
9.2. Tableaux	113
9.3. Liste des abréviations	113

1 Introduction

Certaines de nos activités quotidiennes sont réalisées automatiquement, c'est-à-dire sans effort d'attention particulier, car elles correspondent à des routines ou à des tâches particulièrement simples. La caractéristique essentielle de ces automatismes est de ne pas mobiliser la pensée du sujet, permettant ainsi la réalisation d'activités mentales simultanées. A l'inverse, d'autres activités, correspondant à des tâches inhabituelles ou plus complexes, requièrent une focalisation plus soutenue de l'attention.

De plus, le cerveau à chaque instant reçoit de l'environnement de très nombreux stimuli sensoriels, notamment visuels. Une faible proportion de ces stimulations est cependant analysée : les capacités de traitement du cerveau sont limitées et surtout, les stimuli ne sont pas tous pertinents. Le cerveau procède donc à une importante activité de sélection, principalement réalisée par les mécanismes attentionnels. Comment ces mécanismes permettent-ils la sélection d'un stimulus par rapport à un autre ? Ou plus précisément par quels critères le cerveau parvient-il à sélectionner un stimulus plus qu'un autre ?

Il existe deux grands types de critères de sélection : tout d'abord, les critères de sélection émanant du stimulus lui-même. Cela correspond à un stimulus qui revêt des caractéristiques qui le font se distinguer facilement de son milieu environnant, par exemple un rond jaune parmi de nombreux ronds bleus, l'attention est attirée "automatiquement" vers lui. Dans ce cas, le déplacement de l'attention est réflexif, car il dépend moins du sujet que des caractéristiques physiques du stimulus. C'est un mécanisme attentionnel que l'on nomme « bottom-up ».

Ces critères de sélection peuvent aussi être délibérément choisis par le sujet. Nous pouvons décider de repérer toutes les lettres "G" présentes sur cette page. Le déplacement de l'attention est alors volontaire. Ce contrôle est de type « top-down ». Ces 2 mécanismes seront détaillés plus loin (paragraphe 3.1). Ceux-ci peuvent s'exercer sur tous les types de stimuli sensoriels. Nous nous limiterons ici aux stimuli visuels.

Dans notre activité quotidienne, il règne un équilibre harmonieux entre ces différents modes de déplacement de l'attention notamment sur le plan visuel. Dans certaines situations, nous devons être particulièrement réactifs aux stimuli inhabituels, ou au contraire peu réactifs à ces stimuli pour favoriser la recherche et l'analyse de stimuli choisis volontairement. Un exemple concret qui implique l'association de ces deux situations est la conduite automobile : nous devons focaliser notre attention sur la route tout en étant réactif à l'environnement : nous

sommes constamment en train de jongler entre ces deux états de réactivité et d'inhibition vis-à-vis de l'environnement.

Les conséquences d'un dysfonctionnement des systèmes qui contrôlent la mobilité de l'attention sont bien connues. Un hypofonctionnement se traduit par une capacité d'analyse réduite de stimuli sensoriels : c'est le syndrome de négligence sensorielle. Le sujet devient hypo ou a- réactif à une certaine partie de l'environnement, et déclenche peu de mouvements oculaires vers la région négligée. A l'inverse, un hyperfonctionnement se manifeste par une hyperréactivité aux stimuli environnementaux : le sujet réagit et déclenche en excès des mouvements d'orientation (saccades des yeux et de la tête) vers des stimulations peu ou non pertinentes. Ce type de manifestation, qui nuit à l'activité volontaire, est appelé syndrome de distractibilité. C'est donc une anomalie comportementale qui se traduit par une incapacité à ignorer dans l'environnement, les stimuli non pertinents. Ceci pénalise la sélection des stimuli importants et perturbe le déroulement des activités cognitives qui requièrent une attention plus soutenue, ce qui représente un handicap majeur pour les patients atteints d'un tel syndrome.

Les connaissances anatomiques des structures dont la lésion entraîne un syndrome de négligence visuo-spatiale chez l'Homme ont considérablement progressé au cours des dernières années, avec en particulier la mise en évidence du rôle dominant joué par le gyrus supramarginal droit, dans le lobule pariétal inférieur (Perry & Zeki 2000 ; Seidemann et coll. 2000). A l'inverse, les bases anatomiques du syndrome de distractibilité restent moins bien connues, même si le rôle du lobe frontal est actuellement admis.

De plus, Il n'existe actuellement aucune thérapeutique permettant de corriger ce trouble du comportement chez l'homme.

L'objectif de cette recherche est donc de tenter de mieux comprendre ce syndrome de distractibilité à la fois sur le plan anatomique et pharmacologique. Comment débiter un tel projet ? Une première approche est de déterminer quelles sont les régions cérébrales impliquées dans un tel syndrome. De nombreuses études chez l'homme permettent de suggérer qu'une région localisée au niveau du lobe frontal, le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) est l'aire corticale majoritairement impliquée. D'autres études s'orientent plus vers l'implication des structures sous corticales (ganglions de la base). Nous avons donc décidé de débiter ce projet par une première étude chez l'homme de lésion anatomique au niveau sous cortical afin de déterminer l'implication réelle du sous cortex. Le rôle du CPFDL dans ce syndrome n'a jusqu'à présent été mis en évidence que par des études physiopathologiques anatomiques réalisées chez l'homme (voir paragraphe 3.4.2.). Ces études avec lésions

cérébrales sont malheureusement toujours de portée limitée du fait de la non sélectivité des lésions qui peuvent affecter notamment des aires multiples, des fibres, c'est pourquoi nous avons entrepris de réaliser une étude chez le primate qui permettra, en se guidant par les pistes obtenues chez l'homme, d'apporter des données indiscutables sur l'implication réelle du CPFDL. Une autre étape clé dans la compréhension de ce syndrome est d'avoir une meilleure connaissance des bases pharmacologiques qui sont impliquées. Devant l'hétérogénéité remarquable des pathologies présentant un tel syndrome, nous nous sommes focalisés sur l'évaluation de deux grandes pistes pharmacologiques de deux manières différentes : une première permettant d'évaluer l'implication du système glutamatergique chez l'animal et une seconde permettant d'évaluer l'implication du système cholinergique chez l'homme. Une meilleure connaissance anatomique d'une part, permettant de déterminer la ou les région(s) responsable(s) d'un tel syndrome et pharmacologique d'autre part, permettant de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ce type de dysfonctionnement ont pour objectif de trouver des pistes thérapeutiques pour enrayer ce trouble.

Après un rappel général sur le contrôle des mouvements du regard, nous étudierons les principales aires cérébrales impliquées (ou susceptibles de l'être) dans le syndrome de distractibilité. Nous rappellerons ensuite quelles sont les principales pathologies présentant un tel syndrome. Ce qui nous permettra de souligner l'importante hétérogénéité de ces pathologies et l'absence de thérapie susceptible de corriger ce trouble. Nous axerons ce chapitre sur deux pathologies qui nous ont particulièrement intéressées dans ce travail : la paralysie supranucléaire progressive (ou PSP) et la schizophrénie. Il est surprenant de noter que ces deux pathologies, bien que complètement différentes ont en commun ce même syndrome. En effet, le test des antisaccades fait parti des tests réalisés pour le diagnostic différentiel de la PSP parmi d'autres syndromes parkinsoniens. De plus, l'augmentation du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades se rencontre fréquemment chez le schizophrène. Après avoir exposé les différentes hypothèses de travail (chapitre 4), nous présenterons les études réalisées pendant cette thèse dans le chapitre 5 : d'abord les trois articles publiés : les articles 1 et 2 permettent de mieux localiser la région cérébrale impliquée dans ce syndrome. De plus, l'article 1 propose un modèle d'étude du syndrome. Le troisième présente le premier modèle animal pharmacologique de distractibilité. Les études en cours chez l'homme et le singe sont ensuite présentées. Nous ne reprendrons pas les discussions de chaque article mais feront une synthèse générale. Pour conclure, nous exposerons dans le chapitre 7 les nombreuses perspectives qu'offre cette recherche.

2. Généralités : contrôle du mouvement du regard

2.1. Déplacement du regard : rappel anatomique

Au cours de notre activité quotidienne, nous pouvons être amené à exercer plusieurs types de mouvements oculaires différents : nous pouvons fixer notre regard sur quelque chose ou quelqu'un sans bouger les yeux. Nous sommes capables aussi de suivre un mouvement (poursuite), par exemple de suivre du regard le mouvement d'une balançoire. Enfin nous avons la capacité de déplacer rapidement nos yeux d'un point à un autre grâce aux saccades oculaires : elles permettent de centrer de manière rapide et précise l'image d'un objet sur la fovéa, zone d'acuité visuelle maximale de la rétine (figure 1A).

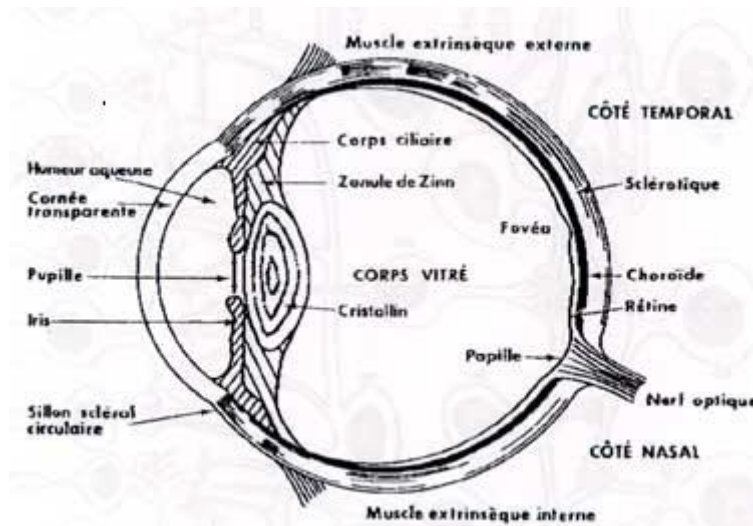


Figure 1 A

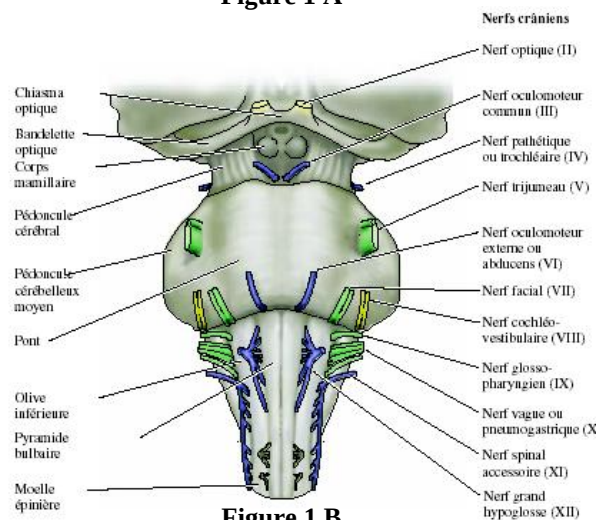


Figure 1 B

Figure 1 : Figure 1A Coupe horizontale de l'œil humain. Figure 1B représentation schématique des nerfs moteurs oculaires au niveau du tronc cérébral

La rétine est composée de deux principales zones. Une zone centrale, la fovéa, permet l'acuité visuelle maximale et se compose principalement de cônes, cellules photoréceptrices permettant la vision des couleurs et du détail dans les conditions de luminosité forte. La zone périphérique de la rétine est composée de cellules bâtonnets et permet de détecter et d'analyser un mouvement dans des conditions de faible luminosité.

Les mouvements oculaires peuvent être exécutés par chaque œil selon trois axes au moyen de trois paires de muscles extra-oculaires : les muscles droit interne et droit externe, les muscles droit supérieur et droit inférieur, le petit oblique et le grand oblique. Les muscles droit interne et droit externe permettent d'exécuter les mouvements oculaires horizontaux (adduction et abduction). Les mouvements verticaux sont assurés grâce aux muscles droit supérieur et droit inférieur de façon coordonnée avec les obliques (selon la position horizontale de l'œil). Les muscles obliques permettent de réaliser les mouvements de torsion avec une contribution plus faible mais non négligeable des muscles droits supérieur et inférieur. Les mouvements des yeux sont conjugués, ce qui implique la participation pour chaque mouvement du muscle agoniste et antagoniste.

L'innervation des muscles extra-oculaires comprend trois groupes de motoneurones prenant leur origine au niveau de trois noyaux du tronc cérébral : le nerf moteur oculaire commun (III), le nerf trochléaire (IV) et le nerf moteur oculaire externe (VI) (figure 1B). Ce dernier est situé dans le pont, les deux autres sont localisés dans le mésencéphale. Le nerf VI innerve le muscle droit externe, le IV le grand oblique et le III active les autres muscles (droit interne, droit supérieur et inférieur et petit oblique). Les noyaux oculomoteurs, les nerfs qui en sont issus et les muscles qu'ils innervent constituent la voie finale commune pour tous les mouvements oculaires.

2.2. Stabilisation des yeux

Les mouvements oculaires permettent de déplacer notre regard vers un point précis et de stabiliser nos yeux sur cet objet.

La stabilisation d'une image sur la rétine est assurée par les mouvements appelés « lents » : il s'agit de la poursuite oculaire en réponse à une stimulation visuelle ponctuelle (fovéale) ou large (optocinétique). Le réflexe optocinétique permet un déplacement très rapide des yeux lorsque nous voulons stabiliser notre regard pendant un déplacement : par exemple, lorsque nous regardons un paysage dans un train en mouvement.

Le réflexe vestibulo-oculaire permet aussi de stabiliser le regard tout en bougeant le corps en même temps, il permet de compenser exactement les mouvements du corps. Enfin la convergence permet de rompre le parallélisme horizontal des deux yeux pour les cibles visuelles vues de près.

Le maintien de la fixation est assuré par les réflexes optocinétique et vestibulo-oculaire.

2.3. Système de fixation

Entre deux saccades, les yeux parviennent à rester immobiles sur une cible fixe. Ceci est obtenu grâce aux neurones omnipauses du tronc cérébral, qui sont capables d'inhiber totalement l'activité des neurones phasiques de la rétículo. Ces neurones omnipauses sont sous le contrôle d'aires cérébrales, moins bien connues que celles qui déclenchent des saccades. Cependant, il a été démontré qu'une sous-région du champ oculomoteur frontal ou « frontal eye field » (FEF) est impliquée dans la fixation. En effet, la stimulation de cette zone frontale supprime la possibilité de déclencher des saccades (Burman & Bruce 1997), et contient des neurones qui déchargent vigoureusement dès qu'une saccade doit être annulée (Hanes et coll. 1998). Cette partie du FEF projette préférentiellement sur le pôle rostral du colliculus supérieur, qui elle-même projette sur les neurones omnipauses. Cette voie fronto-tecto-pontique permet donc d'inhiber le déclenchement d'une saccade en renforçant l'activité de fixation (Munoz & Wurtz 1992). Cet ensemble réalise donc un système de fixation qui suit une organisation similaire (cortex-colliculus-tronc cérébral) à celui qui assure le déclenchement des saccades.

L'existence de neurones de fixation est aussi connue au niveau plus caudal du champ oculomoteur supplémentaire ou « supplementary eye field » (SEF). Le SEF possède une projection directe avec le Colliculus supérieur et la région oculomotrice du tronc cérébral incluant le noyau raphe interpositus (contient des neurones omnipauses). Une partie de ces neurones de fixation du SEF est plus activée pendant la fixation lors d'une tâche antisaccade que lors d'une prosaccade. La spécificité de cette réponse n'est pas clairement établie et cette activation serait plus le reflet d'une participation générale des structures oculomotrices dans la préparation de l'inhibition de la saccade réflexive (Amador et coll. 2004).

2.4. La saccade oculaire

2.4.1. Définition d'une saccade oculaire

Une saccade oculaire se caractérise par sa **latence** qui correspond au temps de réaction compris entre le temps d'apparition de la cible et le début de la saccade. En moyenne, la latence est de 180-220 ms chez l'homme et plus courte chez le primate non humain (120-150ms). Cette valeur est très variable notamment selon l'amplitude de la saccade, la prédictibilité des cibles ou la présence d'éléments distracteurs apparaissant en même temps que l'image à cibler. Lorsque que nous étudions une saccade, il est légitime d'exclure toutes les latences inférieures à 80 ms (celles-ci étant considérées comme des saccades anticipées) ainsi que toutes les latences supérieures à 800 ms (celles-ci sont alors considérées comme étant liées à un état d'hypovigilance).

Une saccade se définit également par sa **précision** (amplitude). Le paramètre étudié pour définir la précision est le **gain** : il correspond au rapport entre l'amplitude de la saccade et l'excentration de la cible. Un gain inférieur à 1 correspond à une saccade hypométrique, lorsqu'il est supérieur à 1 la saccade est considérée comme hyperométrique. Le gain normal des saccades visuellement guidées étant habituellement compris entre 0.90 et 1. D'une façon générale, les saccades d'amplitude supérieure à 10° ont tendance à être hypométriques.

Les saccades ont la caractéristique d'être le mouvement le plus rapide que peut réaliser notre corps. La très brève durée des saccades est obtenue grâce à une très grande **vitesse** angulaire, de l'ordre de 300 à 400°/s. La rapidité de la saccade permet de minimiser le temps où l'image que nous voulons observer est en mouvement sur la rétine et pas encore sur la fovéa. Les saccades de grandes amplitudes (> 20°) ont une vitesse maximale qui évolue de manière asymptotique ; la vitesse angulaire est de l'ordre de 500° /s pour les saccades présentant une amplitude de 30°. Plus l'amplitude de la saccade augmente, plus la vitesse angulaire maximale est élevée et plus la durée de la saccade augmente.

Les valeurs des paramètres oculomoteurs peuvent être différentes de façon intra ou interindividuelle, en fonction de l'âge ou de l'état de fatigue. Les latences, par exemple, peuvent être plus élevées chez les personnes de plus de 60 ans et les enfants de moins de 10 ans en comparaison à une population de 20 – 40 ans (Munoz et coll. 1998).

2.4.2. Différents types de saccades

Une saccade peut-être automatique, réflexe ou volontaire. Les saccades **automatiques**, réalisées pendant le sommeil ou lors de la réflexion, sont sans but visuel, elles semblent n'être que le reflet d'une activité cérébrale. Les saccades réflexes (ou prosaccades), déclenchées par un stimulus externe, auditif ou visuel, sont totalement dépendantes de ce stimulus, au niveau de leur latence et de leur amplitude (figure 2). Les saccades volontaires sont de déclenchement interne, le sujet détermine alors le moment et l'amplitude du mouvement. Une saccade volontaire peut être d'exploration vers un objet donné, elle peut être dirigée vers une cible mémorisée (**saccade mémorisée** ; figure 3) ou encore dirigé du côté opposé à un stimulus visuel (**antisaccade** ; figure 2).

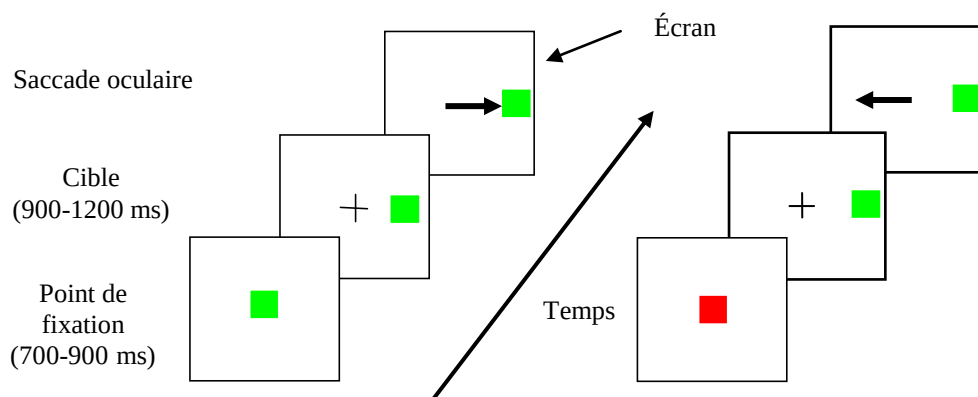


Figure 2 : A gauche, représentation d'une prosaccade. A droite, représentation d'une antisaccade. Les flèches situées au niveau du dernier écran représentent le mouvement oculaire à effectuer.

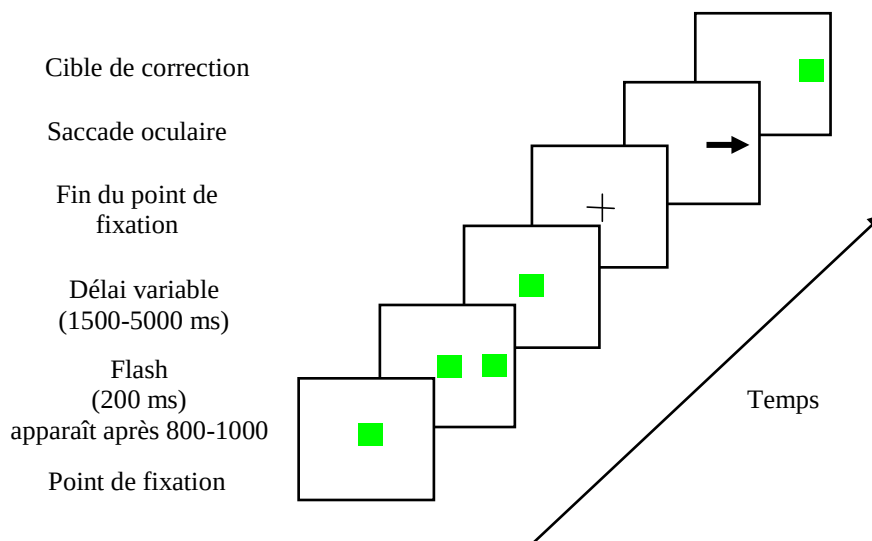


Figure 3 : Représentation d'une saccade mémorisée. La flèche représente le mouvement oculaire à effectuer.

2.4.3. Déclenchement d'une saccade

Lorsque nous voulons regarder une image présente dans notre champ visuel, celle-ci se projette en premier lieu sur la rétine, l'information est transmise dans la plupart des cas vers les corps genouillés du thalamus pour se diriger vers le cortex visuel primaire.

Les signaux visuels en provenance de ce cortex visuel primaire vont vers le cortex pariétal postérieur puis le colliculus supérieur (CS). Il est à noter le rôle central du CS qui convertit un signal codant pour une cible en un signal de déplacement des yeux vers l'endroit souhaité. Ce déplacement se réalise grâce à la transmission de l'information du CS vers le tronc cérébral dit « générateur de saccades » particulièrement au niveau des formations réticulées paramédianes si c'est une saccade horizontale et mésencéphaliques si c'est une saccade verticale. Une fois que l'information est transmise au niveau du tronc cérébral, la saccade est obligatoirement déclenchée. Nous venons d'étudier le cas le plus simple où il s'agit d'exécuter une saccade réflexive vers une cible donnée. Il est évident que ce n'est pas une voie unique et qu'il existe plusieurs autres voies parallèles reçues par le CS et permettant de déclencher une saccade oculaire selon qu'elle soit volontaire, en réponse à un processus plus interne ou liée à une stratégie cognitive plus élaborée. Les paragraphes suivant nous permettront d'étudier les différentes aires cérébrales potentiellement responsables d'un déclenchement ou non de saccade oculaire.

Il existe aussi un contrôle des saccades oculaires par le cervelet que nous ne développerons pas. Ce dernier est impliqué dans des mécanismes permettant l'adaptation saccadique et la précision des saccades qui ne font pas l'objet de cette thèse.

3. La distractibilité : état actuel des connaissances

Nous ne pouvons envisager de comprendre ce qu'est la distractibilité sans expliquer la relation qu'il existe entre le trouble de l'attention et le mouvement oculaire. Nous détaillerons d'abord les systèmes de déplacement de l'attention avant de définir ce qu'est la distractibilité.

3.1. Les systèmes de contrôle du déplacement de l'attention

L'attention visuelle est sous le contrôle de plusieurs paramètres (Corbetta et coll. 2002) :

- sensoriels, c'est-à-dire qui proviennent de la stimulation sensorielle elle-même, c'est le mécanisme de type « bottom-up » : l'information pertinente provient de l'afférence sensorielle elle-même. Il existe donc une stimulation exercée par des aires primaires vers des centres hiérarchiquement plus élevés.
- cognitifs, qui nous permettent de prêter attention à un événement donné en fonction de notre connaissance de celui-ci, de ce à quoi on s'attend, ou de l'objectif que l'on s'est fixé. Ce mécanisme de type « top down » correspond à un contrôle exercé par des centres cérébraux hiérarchiquement plus élevés sur des centres hiérarchiquement plus bas, notamment sur des aires sensorielles primaires.
- d'autres facteurs tels que la nouveauté ou l'imprévu qui relèvent d'une interaction entre facteurs sensoriels et cognitifs.

Deux principaux systèmes neuronaux partiellement distincts contrôlent l'attention visuelle :

- un système centré sur le cortex pariétal postérieur et le cortex frontal, impliqué dans la sélection cognitive de l'information sensorielle et des réponses ;
- un système plus latéralisé vers l'hémisphère droit, qui comporte le cortex temporo-pariétal et le cortex orbitofrontal, impliqué dans la détection « automatique » d'événements sensoriels marquants ou inattendus.

Plusieurs travaux ont démontré que les structures cérébrales contrôlant les déplacements de l'attention sont généralement aussi impliquées dans le contrôle des mouvements saccadiques des yeux (système oculomoteur). C'est la théorie prémotrice de l'attention, qui postule qu'un déplacement attentionnel et une saccade ne diffèrent que par l'exécution ou non d'un mouvement oculaire. L'attention correspond bien à une étape de sélection visuelle dans la production de la saccade ; c'est un précurseur de l'activité motrice

qui mène directement à la génération d'une saccade et peut ainsi avoir un effet sur les mouvements oculaires (Sheliga et coll. 1995). En effet, plusieurs études réalisées chez l'homme ont démontré que les déplacements de l'attention effectués sans mouvement oculaire ("covert shift of attention") s'accompagnent d'une activation d'un réseau fronto-pariétocortical similaire à celui observé lors de la préparation d'une saccade oculaire (Perry & Zeki 2000 ; Corbetta 1998).

Il existe au sein de ce réseau un gradient fronto-pariétal, les aires frontales participant davantage aux déplacements volontaires de l'attention, et les aires pariétales participant davantage aux déplacements réflexifs de l'attention (Mort et coll. 2000).

Notamment, le champ oculomoteur frontal ou « frontal eye field » (FEF), aire frontale connue pour participer au déclenchement des saccades (voir chapitre ci-après) présente un rôle central dans les mécanismes d'attention spatiale sans déclenchement de mouvement oculaire (« covert spacial attention ») aussi bien chez le primate humain que non humain. Même s'il est indéniable que l'attention spatiale et le déclenchement de saccade sont probablement liées au sein d'un même circuit neuronal au niveau du FEF, le signal d'attention spatiale pendant une tâche de recherche est davantage liée à un traitement visuel que moteur.

Il existe bien une corrélation entre l'attention « covert » et l'activité de la réponse visuelle des neurones du FEF sans qu'il y ait de correspondance avec le plan de déclenchement d'une saccade. (Thompson et coll. 2005).

Ceci suggère qu'il existe bien une origine commune pour les mouvements « covert » de l'attention et les mouvements oculaires, mais que ces circuits divergent à un certain niveau. D'après les auteurs cette divergence fonctionnelle aurait lieu entre les processus de sélection visuelle et de sélection motrice au niveau du FEF. Cette étude ne remet pas en cause la théorie prémotrice de l'attention mais précise le lien fonctionnel entre attention et déclenchement de saccade. Cette étude ne tient pas compte des autres aires corticales visuelles et motrices (notamment pariétales).

Les déplacements attentionnels mettent aussi en jeu des structures sous-corticales. Il a été montré chez le singe qu'une tâche de déplacement « covert » de l'attention (donc sans déclenchement de saccade) active les « build-up neurons » situés dans le pôle caudal du colliculus supérieur (Kustov & Robinson 1996). Ces données renforcent la théorie prémotrice de l'attention, selon laquelle un déplacement de l'attention est équivalent à une saccade non déclenchée (Sheliga et coll. 1995).

D'autres investigations sont donc à envisager afin de mieux comprendre l'interaction entre les mécanismes de l'attention et ceux des mouvements dirigés vers une cible.

Il reste cependant indéniable que les aires responsables du déplacement de l'attention sont les mêmes que celles responsables des mouvements oculaires. Ce qui justifie tout à fait le fait qu'un dysfonctionnement attentionnel peut être étudié par des tests reposant sur l'étude des mouvements oculaires.

3.2. Définition oculomotrice de la distractibilité et mise en évidence

Du point de vue oculomoteur, la distractibilité se définit comme l'incapacité à inhiber une saccade réflexive vers un stimulus visuel. De nombreuses études réalisées chez des sujets normaux et chez des patients ont démontré qu'un test oculomoteur simple, le test des antisaccades (figures 2 et 4), est particulièrement adapté à la mise en évidence d'un tel syndrome (Pierrot-Deseilligny et coll. 2003). Des études réalisées chez des patients schizophrènes ont montré que les résultats à ce test sont fortement corrélés aux résultats de batteries de tests neuropsychologiques destinés à mettre en évidence un syndrome de distractibilité (Radant et coll. 1997).

Dans ce test, une cible lumineuse apparaît de façon aléatoire à la droite ou à la gauche du point central que fixe le sujet. Celui-ci a pour consigne de déclencher une saccade dès qu'il perçoit cette cible, mais en direction opposée. Il doit détecter la cible périphérique, inhiber une saccade visuellement guidée réflexe vers cette cible latérale, puis déclencher une saccade volontaire de sens contraire, vers un point virtuel. Le repérage de la cible implique un « shift covert » attentionnel tel que nous l'avons précédemment décrit suivi d'une inhibition. La distractibilité se quantifie donc par une augmentation du pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades (figure 4). Nous étudierons plus loin les conditions physiologiques et pathologiques entraînant un tel syndrome.

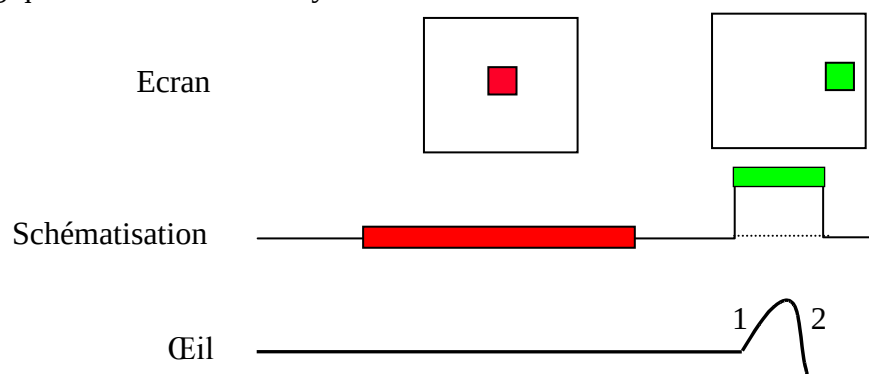


Figure 4 : Erreur dans la tâche antisaccade. La partie supérieure représente ce que le sujet voit sur l'écran. La partie médiane schématise au cours du temps ces événements. La partie inférieure représente les mouvements oculaires. Sur ce tracé, nous avons représenté une erreur : l'œil va d'abord voir la cible (1) mais se corrige (2).

L'analyse visuelle de l'environnement ne peut se faire que lorsque l'image observée est stable sur la rétine. Les changements de point de fixation, réalisés par des saccades, doivent donc être très brefs afin de ne pas réduire significativement le temps d'analyse visuel. Les mouvements oculaires sont donc harmonieusement contrôlés par deux systèmes complémentaires : un système de déclenchement des saccades et un système de stabilisation des yeux que nous avons vu précédemment. Il pourrait être légitime de considérer que le syndrome de distractibilité peut être le reflet aussi bien d'un défaut de fixation que d'un défaut de déclenchement, ces deux hypothèses n'étant pas exclusives. Pour éliminer l'hypothèse d'une fixation labile nous avons choisi d'étudier le système d'inhibition des saccades en utilisant un « trou » (« gap » en anglais) (figure 5). Un gap correspond à une période de 200 msec pendant laquelle il y a une extinction de la cible. Ce gap a lieu entre le moment où le point de fixation disparaît et le moment où la cible apparaît, ce qui supprime ainsi le rôle de la fixation.

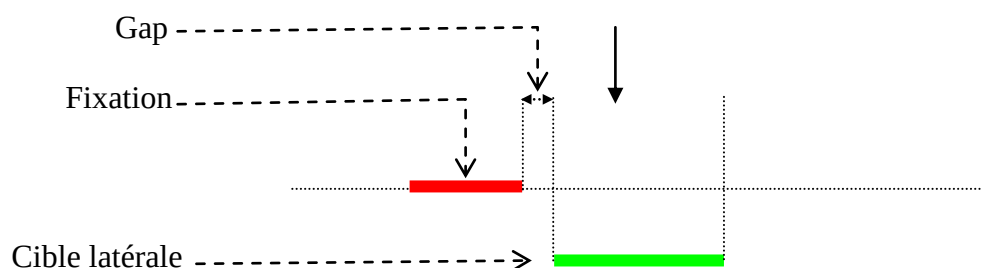


Figure 5 : Représentation schématique du paradigme antisaccade avec gap. La flèche représente le mouvement oculaire à effectuer

Nous étudierons particulièrement les principales structures cérébrales impliquées dans le contrôle de l'inhibition du déclenchement des saccades puisque c'est ce système qui fait défaut dans le syndrome étudié dans cette thèse. Ces structures sont représentées dans la figure 6 : Matsuda et coll. (2004) ont fait réaliser les tâches de prosaccades et d'antisaccades chez 21 volontaires sains sous IRMf. Nous étudierons plus particulièrement le colliculus supérieur qui occupe une position stratégique dans ce système et nous nous attarderons surtout sur l'aire 46 de Brodmann puisqu'un déficit de cette région corticale entraîne un syndrome de distractibilité (Gaymard et coll. 1998 ; Pierrot-Deseilligny et coll. 2003).

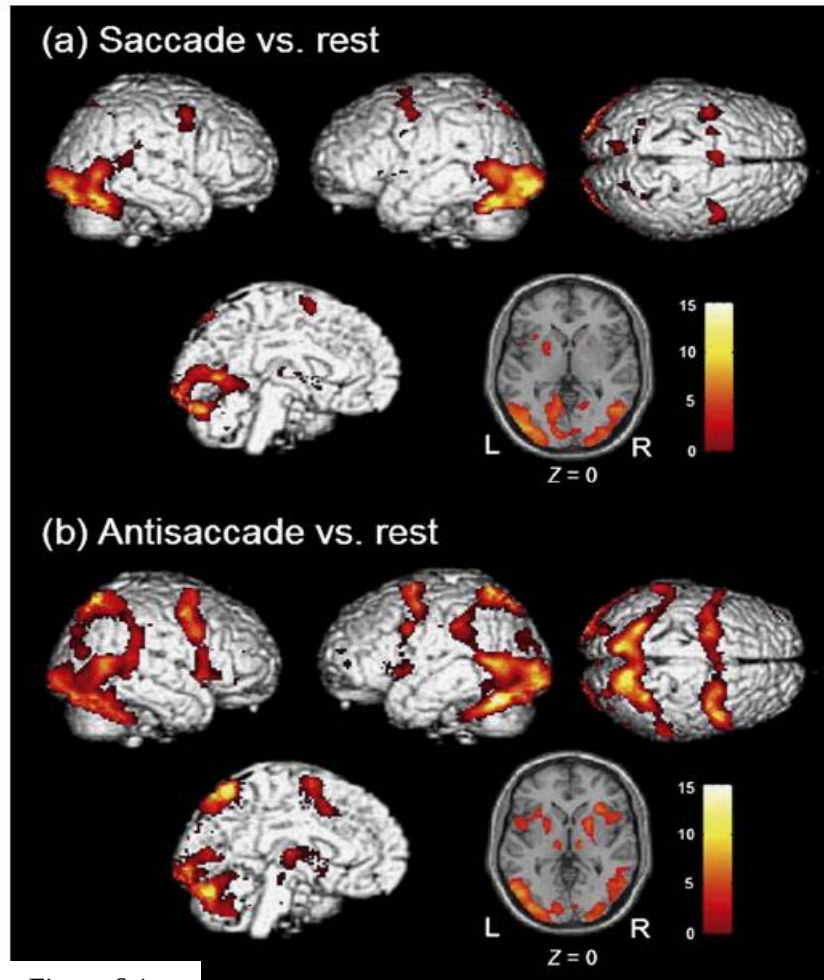


Figure 6.1

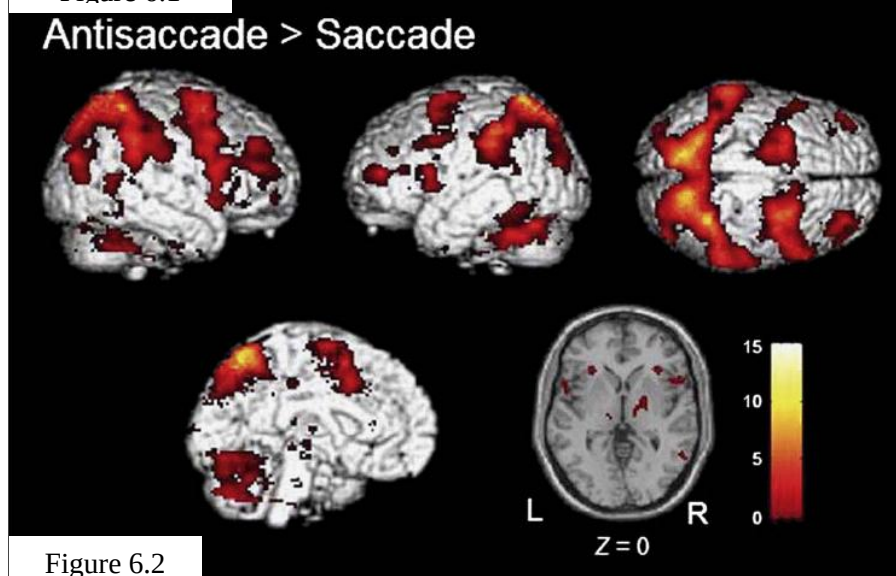


Figure 6.2

Figure 6 : La figure 6.1 illustre les aires cérébrales activées chez le volontaire sain dans les tâches de prosaccade (a) et d'antisaccade (b). Pendant la tâche prosaccade les auteurs observent une activation bilatérale du FEF, du SEF, du PEF, du noyau lenticulaire gauche et des cortex occipitaux bilatéraux (V1). Pendant la tâche antisaccade, les mêmes aires cérébrales sont activées. D'autres aires sont en plus activées : le lobule pariétal inférieur bilatéral (LIP), le cortex cingulaire antérieur, le thalamus, le CPFDL gauche et le noyau lenticulaire droit.

La figure 6.2 montre les régions qui sont plus activées dans la tâche antisaccade par rapport à la tâche prosaccade : activation bilatérale du FEF, PEF, du lobule pariétal inférieur, du cortex cingulaire antérieur, du thalamus et du CPFDL. Images extraites de Matsuda et coll. 2004.

3.3. Principales aires cérébrales impliquées dans le système de déclenchement des saccades

3.3.1. Le colliculus supérieur (CS)

Les couches intermédiaires et profondes du colliculus supérieur contiennent des neurones oculomoteurs. La partie rostrale du colliculus contient des neurones actifs lors de la fixation (Munoz & Wurtz 1992), et la partie caudale deux types de neurones actifs lors de l'exécution de saccades :

1/ Les « build-up neurons », dont l'activation apparaît progressivement, longtemps avant le déclenchement de la saccade, et dont l'activation n'est pas nécessairement suivie d'une saccade (Munoz & Wurtz 1995).

2/ Les « burst neurons », qui déchargent vigoureusement immédiatement avant le début de la saccade, et dont l'activation est toujours suivie d'une saccade.

Le colliculus supérieur occupe donc une position stratégique dans les systèmes de contrôles des mouvements oculaires puisque les deux sous-systèmes, fixation et déclenchement, y sont représentés. Cette proximité est non seulement anatomique, mais aussi fonctionnelle. En effet, un riche réseau d'interneurones relie ces deux pôles par un mécanisme d'inhibition réciproque (Munoz & Istvan 1998). Ainsi, lors de la fixation, le pôle rostral, activé par des aires corticales, inhibe activement le pôle caudal, et inversement lors d'une saccade.

Dans une tâche de prosaccade avec gap, les neurones de fixation cessent leur décharge à la fin du point de fixation pendant que les « build-up neurons » augmentent progressivement leur activité. Au moment de l'apparition du stimulus, l'activité des « build-up neurons » augmente davantage et les « burst neurons » déchargent de manière phasique, ce qui en résulte le déclenchement d'une saccade. La probabilité qu'une saccade réflexive soit déclenchée augmente au fur et à mesure de l'augmentation de l'activité de ces « build-up neurons », jusqu'à devenir proche du seuil de déclenchement (Dorris et Munoz 1998). Il en résulte que pour réussir la suppression d'une saccade réflexive, un mécanisme extérieur doit intervenir pour empêcher les « build-up neurons » d'atteindre leur seuil de déclenchement. L'étude d'enregistrement électrophysiologique des neurones du CS chez le primate a montré qu'une telle inhibition ne provient pas uniquement des neurones de fixation mais aussi de structures extra colliculaires (Everling et coll. 1999 ; Pare et Hanes 2003).

3.3.2. Rôle des structures sous corticales

L'hypothèse selon laquelle les structures sous corticales seraient impliquées dans l'inhibition des saccades réflexives est fréquemment rencontrée dans la littérature (Hikosaka et coll. 2000 ; Dursun et coll. 2000).

Les ganglions de la base sont bien connus pour être impliqués dans le contrôle des mouvements du corps. Des patients atteints de lésions au niveau de ces structures présentent des troubles du mouvement avec des manifestations cliniques variées allant de l'incapacité à initier un mouvement à l'incapacité de les contrôler (mouvements involontaires).

Ce système complexe est composé d'un ensemble de structures sous-corticales comprenant : le striatum (lui-même composé du Noyau caudé et Putamen), du globulus pallidum (Gp) divisé en deux segments, le segment externe (Gpe) et interne (Gpi), du noyau sous thalamique (NST) et des deux parties de la substance noire, la pars compacta (SNpc) et la pars reticulata (SNpr). Ces structures sont connectées de manière complexe pour envoyer des projections vers de nombreuses aires corticales, et inversement.

Le schéma de l'organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base a été proposé par Alexander et coll. (1986) et DeLong et coll. (1990). Ce schéma repose sur une organisation en double circuit parallèle de la boucle cortico-baso-thalamo-corticale modulée de façon différentielle par l'innervation dopaminergique (figure 7). Le striatum, qui constitue la voie d'entrée des ganglions de la base, reçoit des afférences du cortex cérébral et d'une partie du thalamus. A son tour, il influence les structures de sortie des ganglions de la base (Gpi et SNpr) soit par une voie directe striato-Gpi/SNpr, soit une voie indirecte passant par l'intermédiaire du segment externe du pallidum puis du noyau sous thalamique. Ces deux voies ont un effet opposé sur l'activité du complexe Gpi/SNpr, la voie directe inhibant la sortie des ganglions de la base, et la voie indirecte l'activant. Ainsi, par son activation du complexe Gpi/SNpr, la voie indirecte aurait pour effet l'inhibition des voies thalamo-corticales, d'où une inhibition du mouvement. A l'inverse, la voie directe, par son effet inhibiteur du complexe Gpi/SNpr, activerait les voies thalamo-corticales. A l'état normal, ces deux voies agiraient simultanément au cours d'une action donnée, selon le principe de désinhibition sélective. Par ce mécanisme, les ganglions de la base jouent un rôle de contrôle de nombreux types de mouvement et exercent probablement un contrôle non moteur sur d'autres fonctions. Nous focaliserons notre attention sur l'implication des ganglions de la base dans le contrôle des mouvements oculaires uniquement. Le contrôle de ces mouvements est réalisé par deux principales voies efférentes : un contrôle via les réseaux thalamocorticaux et

un via les réseaux moteurs du tronc cérébral. Ces derniers incluent notamment une projection vers le colliculus supérieur impliquée dans l'orientation de la tête et des yeux. C'est cette voie qui nous intéresse particulièrement puisqu'elle inclut une structure oculomotrice clé : le colliculus supérieur. Une injection unilatérale de muscimol au niveau de la SNpr entraîne chez le primate l'incapacité de fixer un point central et la génération de saccades intrusives vers le côté controlatéral à l'injection en particulier lors de la présentation d'une cible (Hikosaka et Wurtz, 1985). De plus, l'injection de bicucculline au niveau du colliculus supérieur induit le même type d'effet (Hikosaka et Wurtz, 1985).

La SNpr exerce donc un tonus inhibiteur sur le colliculus supérieur pendant la fixation d'une cible ; cette structure lève ensuite le tonus inhibiteur qu'elle exerce sur le colliculus supérieur juste avant le déclenchement de la saccade et pendant la durée d'exécution de celle-ci, en particulier dans un contexte de saccade mémorisée (Wurtz et Hikosaka 1986). Cette inhibition tonique nigrale est en fait sous le contrôle inhibiteur d'une région centrale du noyau caudé, qui contient des neurones ayant une activité en relation avec les saccades oculaires. Il est à noter que cette région reçoit de nombreuses afférences provenant du cortex frontal et notamment du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) (Hikosaka et coll. 2000 ; Hikosaka et coll. 1989 ; Yeterian et coll. 1991).

Le thalamus pourrait aussi intervenir dans cette inhibition : il existe des connexions directes entre plusieurs noyaux thalamiques et l'aire 46, permettant de relayer les signaux provenant soit du cervelet, soit des autres ganglions de la base (Middleton et coll. 2001 et 2002).

Les ganglions de la base inhibent toniquement le thalamus à travers 2 circuits parallèles. Un circuit direct allant du striatum vers le thalamus, une activation du striatum désinhibe alors le thalamus, ce qui augmente l'activité thalamo-corticale. Une voie indirecte allant du noyau lenticulaire vers le noyau sous thalamique puis vers les noyaux du tronc cérébral. L'activation de la voie indirecte inhibe les neurones thalamo-corticaux. Il en résulte qu'une activation de la voie directe facilite les saccades, alors qu'une activation de la voie indirecte inhibe les saccades. (Alexander et Crutcher 1990)

Une étude de PET (Sweeney et coll. 1996) a mis en évidence la présence d'une activation au niveau du thalamus (postérieur droit) pendant une tâche de saccade visuellement guidée. Le thalamus est connu pour favoriser l'attention visuelle, de plus, des études chez le singe ont mis en évidence une activation de ce dernier pendant l'exécution de tâche portant sur la mémoire de travail spatiale (Peterson et coll. 1985).

Les pathologies liées à un dysfonctionnement des ganglions de la base ont la caractéristique d'être souvent associées à la production de mouvements anormaux. Les mouvements saccadiques observés après injection de muscimol au niveau de la SNpr sont probablement liés à un même type de mécanisme rencontré dans la production de mouvements anormaux. Il est à noter cependant que les mouvements involontaires des yeux (l'incapacité à inhiber des saccades oculaires notamment) ne sont pas communément rapportés dans les pathologies associant un dysfonctionnement des ganglions de la base ou peuvent être masqués par la présence des autres mouvements anormaux. Cependant il a été montré que des patients atteints du syndrome de Gilles de La Tourette présentent des anomalies oculomotrices (augmentation du pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades), Dursun et coll. (2000) émettent l'hypothèse que ces anomalies observées seraient liées à un dysfonctionnement du réseau cortico-striatal.

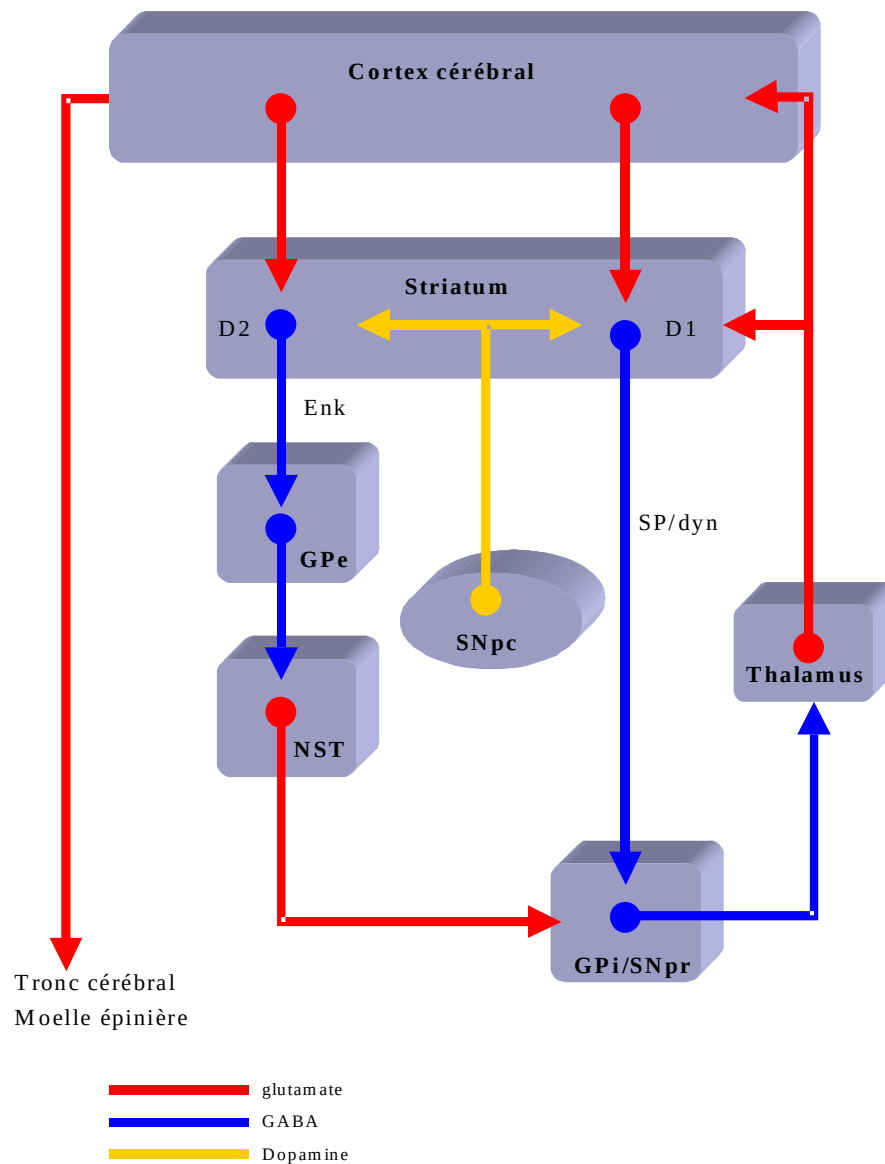


Figure 7 : Schéma d'organisation des ganglions de la base chez le sujet normal (d'après Delong, 1990)

3.3.3. Rôles des structures corticales

La très brève durée des saccades est obtenue grâce à une très grande vitesse angulaire, de l'ordre de 300 à 400°/s. Cette activité intense mais de courte durée est déclenchée par la décharge de neurones phasiques situés dans la formation réticulée du tronc cérébral. Cette structure est contrôlée directement et indirectement par des aires corticales. Les principales aires corticales impliquées dans la génération d'une antisaccade sont le FEF, le PEF, SEF, le CEF et le CPFDL (figure 8). Nous allons étudier chacune d'entre elles et retiendrons plus d'attention sur le CPFDL qui pour nous représente un rôle majeur dans le dysfonctionnement du syndrome de distractibilité.

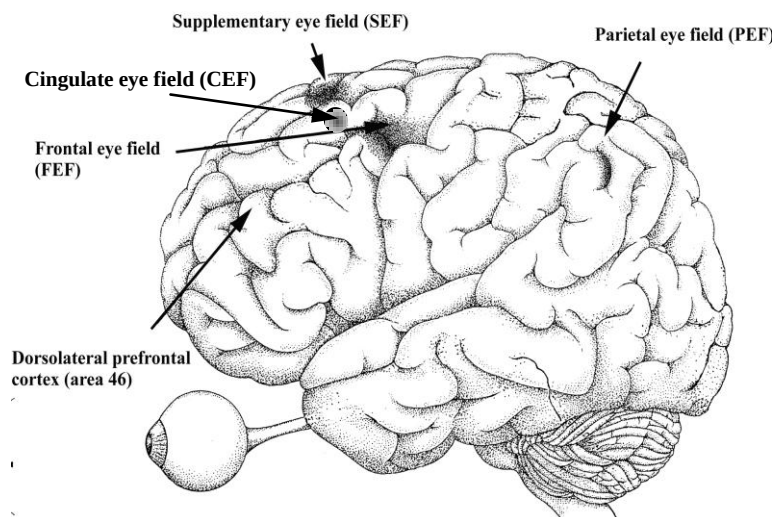


Figure 8 : Localisation schématique des différentes aires corticales impliquées dans le déclenchement ou non d'une saccade oculaire

3.3.3.1. Champ oculomoteur frontal ou « frontal eye field » (FEF)

L'aire oculomotrice corticale principale est localisée dans le lobe frontal : c'est le "frontal eye field" (FEF), situé chez le singe sur la berge antérieure du sillon arqué et chez l'homme entre le sillon central et le sillon précentral (figure 8) (voir pour revue : Pierrot-Deseilligny et coll. 1995 ; Gaymard et coll. 1998). Le FEF joue un rôle majeur dans le contrôle des saccades volontaires (figure 9), en particulier les saccades déclenchées vers des cibles mémorisées ou prédites (Gaymard et coll. 1999). Le FEF est relié à la formation réticulée du tronc cérébral par trois voies principales : une voie directe (la moins importante des trois), et deux voies indirectes, l'une faisant relais dans le noyau caudé, dans la substance noire pars reticulata puis dans la partie caudale du colliculus supérieur, l'autre projetant directement sur le pôle caudal du colliculus supérieur. Enfin, les neurones de la partie caudale du colliculus projettent directement sur les neurones de la formation réticulée.

Comme l'ont montré de nombreuses études en IRMf (Matsuda et coll. 2004 ; Connolly et coll. 2000), le FEF est activé dans la tâche prosaccade et antisaccade. L'équipe de Matsuda et coll. (2004) montre que le FEF est plus activé pendant la tâche antisaccade que la tâche prosaccade (figure 6). Des auteurs considèrent que le FEF serait responsable du déclenchement des saccades et de la suppression des saccades réflexives non voulues (Cornelissen et coll. 2002 ; Merriam et coll. 2001) (figure 10). Cependant des patients présentant une lésion focale au niveau de cette aire corticale présentent un pourcentage d'erreurs normal dans le test des antisaccades, seules les latences sont allongées (Rivaud et coll. 1994). De plus, Everling et Munoz (2000) ont montré par enregistrement

électrophysiologique au niveau du FEF et microstimulation au niveau du colliculus supérieur chez le singe, que l'activité liée aux saccades au niveau du FEF, est plus importante pour la tâche prosaccade que pour la tâche antisaccade. Afin d'évaluer si le FEF est impliqué dans la réalisation d'une antisaccade correcte, les auteurs ont mesuré le niveau d'activité des neurones à la fin de la période « gap » dans la tâche antisaccade avec « gap » et ont comparé cette activité dans les essais avec et sans erreurs. Les auteurs ont observé une augmentation de la décharge des neurones pendant la période gap pour les antisaccades correctes et celles avec erreurs. Cependant ils ont noté que l'activité neuronale est significativement plus élevée lorsque le singe commet une erreur. Les auteurs concluent que l'activité est essentiellement liée au stimulus, ils n'ont pas observé de différence d'activité en préstimulus (id est avant l'apparition de la cible) que la réponse qui en découle soit correcte ou non. Les auteurs concluent alors que l'élévation de l'activité neuronale observée dans le FEF au moment du préstimulus est à associer à l'exécution d'une saccade réflexive vers la cible (une erreur) dans la tâche antisaccade. Les auteurs confirment par cette étude que c'est la voie qui projette du FEF vers le colliculus supérieur qui est impliquée dans la préparation des prosaccades et antisaccades.

Enfin De Souza et coll. (2003) ont montré par IRMf qu'il existe une différence significative d'activité au niveau des aires frontales chez le sujet sain entre une pro- et une antisaccade, en particulier au niveau du CPFDL et du FEF dans la période d'instruction de la consigne. La différence observée au niveau du FEF, selon les auteurs, indique que cette augmentation d'activité est davantage le reflet de la présence d'une afférence inhibitrice vers cette aire cérébrale plutôt qu'une augmentation d'activité provenant du FEF dans la tâche antisaccade.

Le FEF n'est donc pas impliqué a priori dans l'inhibition réflexive de la saccade mais permet de déclencher une saccade vers une cible présente ou non.

3.3.3.2. Champ oculomoteur supplémentaire ou « supplementary eye field » (SEF)

Une autre aire frontale, située sur la face interne des hémisphères cérébraux chez l'homme (figures 8), et sur la partie médiane des hémisphères chez le singe, le « supplementary eye field » (SEF) ou champ oculomoteur supplémentaire, joue un rôle qui n'est pas encore bien clairement établi, même si cette aire cérébrale a été beaucoup étudiée

chez l'homme et le primate. Des études de PET ont mis en évidence une activité corticale plus intense au niveau du SEF lorsque le sujet exécute une antisaccade que lorsqu'il exécute une prosaccade (Sweeney et coll. 1996) (figures 9 et 10).

Des études de patients atteints de lésions du SEF ont montré l'implication de celui-ci dans des programmes moteurs impliquant les saccades combinées à des mouvements du corps ou des programmes de séquences de saccades (Gaymard et coll. 1993). Le SEF est connecté avec toutes les aires cérébrales corticales impliquées dans le contrôle des mouvements oculaires (le FEF, le CPFDL, le CCA ainsi que le cortex pariétal postérieur).

Le SEF projette directement sur le colliculus supérieur ainsi que sur la région oculomotrice du tronc cérébral (Shook et coll. 1990). Des études visant à enregistrer l'activité des neurones au niveau du SEF chez le macaque ont montré que ceux-ci étaient largement plus activés avant une antisaccade qu'avant une prosaccade (Schlagg-Rey et coll. 1997). Pour tenter de mieux comprendre l'implication de cette aire cérébrale, Amador et coll. 2004 ont étudié chez le primate non humain l'activité neuronale au niveau du SEF dans toutes les phases nécessaires à la génération d'une antisaccade. Ils ont comparé l'activité dans la génération de prosaccades ou de prosaccades déclenchées par erreur dans la tâche antisaccade. Ces travaux ont montré que les neurones (liés au mouvement) du SEF contribuent plus spécifiquement à l'initiation de l'antisaccade lorsque le mécanisme de décision de la direction que doit prendre une saccade est lié à une instruction abstraite plus qu'à la présence physique d'une cible. En revanche, le rôle des neurones visuels dans le SEF n'est pas clair, il existe une grande disparité de réponses (tous les neurones ne répondent pas de la même façon lorsqu'il s'agit d'exécuter une prosaccade ou une antisaccade : la réponse est plus forte, identique ou moins forte lorsqu'il s'agit d'exécuter une antisaccade correcte par rapport à une prosaccade correcte). Le SEF serait impliqué à la fois dans l'initiation, la planification et l'exécution des saccades volontaires vers une cible choisie sur des critères intentionnels (Amador et coll. 2004). L'équipe de Matsuda et coll. (2004) ne met pas en évidence par ailleurs de différence d'activation de cette aire chez le sujet sain lorsqu'il exerce une prosaccade par rapport à une antisaccade (étude menée sur 21 volontaires sains, figure 6).

3.3.3.3. Champ oculomoteur cingulaire ou « cingular eye field » (CEF)

Le CEF (figure 8) est situé dans la partie postérieure du cortex cingulaire antérieur adjacent à la ligne verticale passant au niveau de la commissure antérieure. Il semblerait davantage jouer

un rôle dans la modulation des saccades volontaires en fonction de la motivation, dans des situations de challenge permettant de préparer les aires motrices dans ce type de situation, que dans des tâches simples de saccades visuellement guidées.

L'étude des mouvements oculaires de patients atteints de lésions au niveau de cette aire corticale met en évidence un allongement des latences dans les tâches complexes, alors que les latences dans les tâches simples sont normales (Gaymard 1998). Une étude récente constate une augmentation des erreurs dans les antisaccades après ablation chirurgicale du CEF chez 3 patients (Milea 2003). Ces études suggèrent que le CEF pourrait influencer les aires frontales impliquées dans la préparation des saccades en amont par l'intermédiaire d'un processus lié à la motivation. Cette hypothèse permettrait alors de suggérer que le CEF préparerait le CPFDL dans le contrôle de l'inhibition des saccades réflexives, ce qui expliquerait les anomalies précédemment décrites observées chez des patients atteints d'une lésion de cette aire cérébrale.

3.3.3.4. Champ oculomoteur pariétal ou « parietal eye field » (PEF)

Enfin, une aire pariétale, située dans le sillon intrapariétal (aire latérale intra pariétale ou LIP chez le singe, « Parietal Eye Field » chez l'homme), intervient dans le déclenchement des saccades à un niveau plus sensoriel que moteur (figures 8). Cette aire corticale fait partie du réseau cortical impliqué dans le contrôle des mouvements oculaires et permet l'intégration visuo spatiale dans les tâches oculomotrices (Matsuda et coll. 2004). De plus, Matthews et coll. 2002 ont montré, par l'étude des potentiels évoqués chez l'homme, au niveau des aires frontales et pariétales, en comparant les enregistrements pendant des tâches de NOGO et d'antisaccade, que l'activation frontale est le reflet d'une inhibition et d'un processus de « switching » alors que l'activation pariétale est plus le reflet de la préparation du processus de transformation sensorimoteur nécessaire à la génération d'une antisaccade. Le cortex pariétal n'est donc clairement pas impliqué dans l'inhibition d'une saccade réflexive mais plus dans la réalisation de la saccade réflexive et même volontaire (Mort et coll. 2003) (figure 9). Les études de patients atteints de lésion au niveau du cortex pariétal postérieur ou encore de singes lésés à ce niveau renforcent le rôle crucial de cette aire cérébrale dans la génération de saccades réflexives (Lynch et McLaren 1989 ; Pierrot-Desseilligny et coll. 1991). En effet, l'activité des neurones de LIP est très fortement corrélée à la détection de stimuli visuels nouveaux ou pertinents dans l'environnement, et peut donc, par ce biais, intervenir dans la sélection des cibles visuelles des saccades (Gottlieb et coll. 1998). L'aire LIP projette

directement vers le colliculus supérieur, cette voie n'étant active que lors du déclenchement de saccades faites vers des cibles visuelles particulièrement pertinentes (cibles apparues soudainement ou plus généralement cibles entraînant un déplacement réflexif de l'attention) (Pare & Wurtz, 2001).

Plus récemment, une étude (Mort et coll. 2003) IRMf comparant l'activité cérébrale au niveau cortical dans une tâche de saccade réflexive et une tâche de saccade volontaire, a mis en évidence une activité plus importante au niveau du gyrus angulaire du lobule pariétal inférieur lors de l'exécution de saccades réflexives par rapport au FEF ou PEF, ce qui renforce l'implication importante d'une lésion au niveau de cette aire dans la négligence hémispatiale. Une étude (Zhang et Barash 2004) chez le singe d'enregistrement de neurones au niveau du LIP pendant l'exécution d'antisaccades mémorisées, a mis en évidence l'implication de neurones paradoxaux qui déchargent avec une latence qui correspond à celle des neurones visuels, mais qui déchargent non pas en fonction de là où est la cible, mais en fonction de là où se terminera l'antisaccade : par exemple un neurone LIP gauche décharge normalement 60 ms après une cible droite dans une tâche de prosaccade, ceux-là déchargent +/- 80 ms après une cible gauche dans une tâche antisaccade. Cela permet de penser que ces neurones ont effectué une rotation du vecteur visuel, vecteur qui va servir à guider l'antisaccade au niveau de LIP. Ces neurones permettent donc la transformation sensorimotrice de l'information. Ils semblent être le reflet de la mémoire de travail en permettant un « switch » de l'indication visuelle vers l'indication motrice. Ces neurones ou du moins une partie pourraient servir de module pour la mémoire de travail pour le calcul de plans permettant de savoir où regarder et non de savoir où est la cible.

Pour conclure, le PEF peut être impliqué dans de nombreux processus cognitifs tels que la recherche visuelle d'orientation ou l'intention d'exécuter une saccade. Il est impliqué également dans l'orientation réflexive, le contrôle de l'attention ou encore dans la mémoire de travail comme vu précédemment mais n'intervient aucunement dans un rôle inhibiteur, tel que nous l'avons défini préalablement.

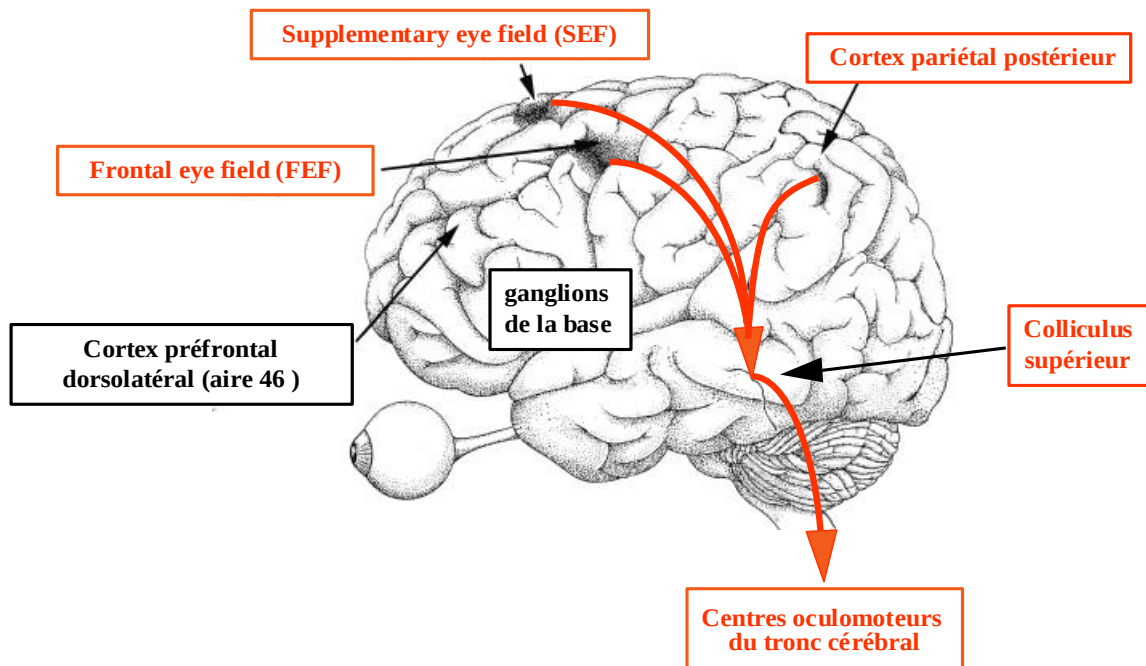


Figure 9 : Schéma du circuit neuronal impliqué dans le déclenchement d'une saccade visuellement guidée.

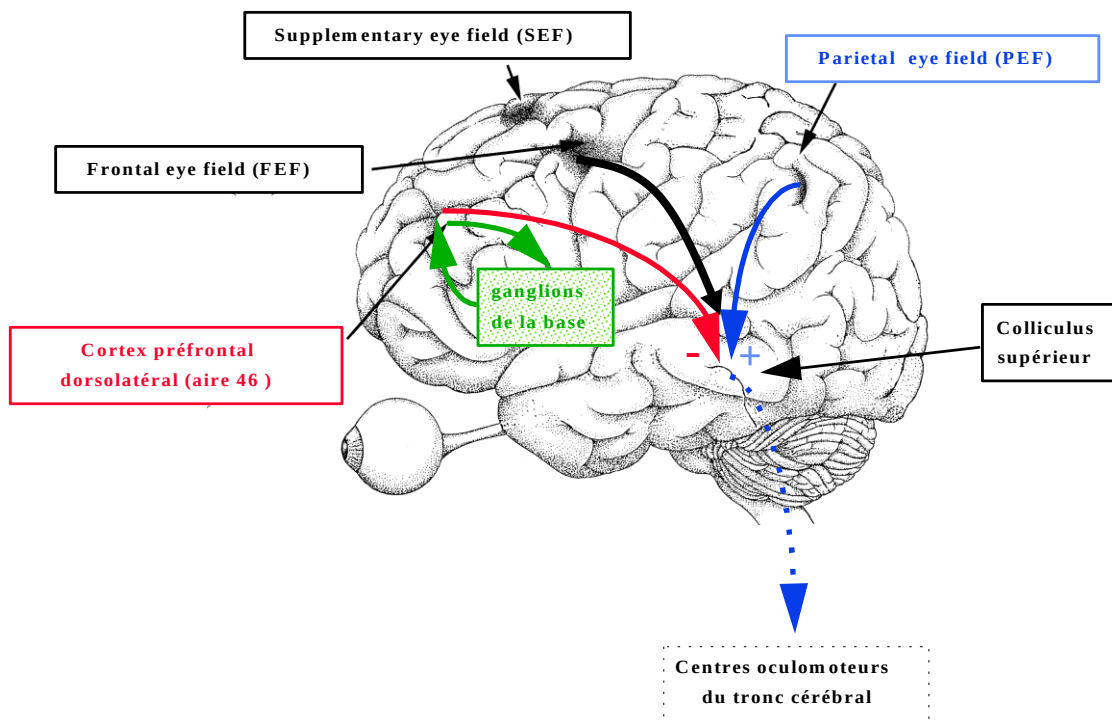


Figure 10 : Schéma hypothétique du circuit neuronal impliqué dans le déclenchement d'une antisaccade. L'aire 46 permettrait d'inhiber la saccade réflexe préparée par le cortex pariétal ; l'antisaccade serait déclenchée par le FEF.

3.3.4. L'aire 46 de Brodmann

L'aire 46 de Brodmann est située chez l'homme dans le CPFDL (figure 10) au milieu du gyrus frontal, et occupe chez le singe la majeure partie du sillon principal.

Le CPFDL reçoit des afférences provenant du CPP et du CCA et projette des efférences vers le SEF, FEF et le CS. Cette organisation permet de renforcer l'idée du rôle stratégique que peut exercer le CPFDL, en recevant en amont des informations type attentionnelle (CPP) et liée à la motivation (CCA) et en envoyant en aval des informations vers les aires corticales exécutives (SEF et FEF) et les aires oculomotrices motrices (CS).

Des études expérimentales et cliniques ont permis d'établir que cette aire joue un rôle essentiel dans la mémoire spatiale à court terme (McCarthy G et coll. 1994). Il a été montré dans une étude d'enregistrement électrophysiologique des neurones préfrontaux lors de l'exécution d'antisaccades mémorisées chez le singe, le rôle de la mémoire de travail dans la programmation de cette tâche et notamment son implication dans la suppression de la réponse (Funahashi et coll. 1993). D'autres études cliniques suggèrent que le CPFDL pourrait également être impliqué dans l'aptitude à inhiber des mouvements d'orientation réflexe (Guitton et coll. 1985). Il est intéressant de noter qu'une activité mnésique à court terme est facilitée par l'aptitude à inhiber la réactivité aux stimuli non pertinents. De plus, des patients qui présentent une lésion du CPFDL parviennent difficilement à réaliser le test des antisaccades, ils commettent plus d'erreurs dans cette tâche (Pierrot-Deseilligny et coll. 1991 ; 2003). Les anomalies rencontrées chez des patients atteints d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal seront détaillées dans le chapitre ci-après. Aucune étude lésionnelle n'a jusqu'à présent été réalisée chez le singe pour confirmer cette hypothèse.

Cependant, il a été démontré :

1. Que l'aire 46 contient des neurones actifs lors d'une tâche nécessitant la suppression d'une saccade (Boch & Goldberg 1989).
2. Que son tiers moyen est directement relié au pôle caudal du colliculus supérieur (Goldman & Nauta 1976).
3. Qu'il n'est pas possible de déclencher des saccades par stimulations électriques de l'aire 46 (Boch & Goldberg 1989).

Il est donc possible que cette voie préfronto-tectale ait un rôle (directement ou indirectement) inhibiteur sur le déclenchement des saccades réflexes (figure 10). Ceci représente l'objectif de ce travail. L'hypothèse de travail sera exposée dans le chapitre 4.

Enfin, l'étude de ces différentes structures cérébrales permet de montrer qu'il existe un réseau préfrontal et pariétal passant tous deux par le CS. Comme vu précédemment, le PEF et le CPFDL projettent sur des cibles très voisines au niveau du CS. Ce dernier pourrait donc être une structure qui combine les influences activatrices du lobe pariétal et celles inhibitrices du CPFDL, la résultante étant soit un déclenchement soit une inhibition de la saccade (Cavada & Goldman-Rakic 1989) (figures 9 et 10).

3.4. Pathologies / états où l'on rencontre ce syndrome

3.4.1. Conditions physiologiques

Ce syndrome peut se rencontrer transitoirement chez le sujet normal, en période de fatigue, de surmenage. Il est plus fréquent chez le sujet âgé du fait du vieillissement cérébral et notamment au niveau cortical (Sweeney et coll. 2001).

Récemment, une étude portant sur les antisaccades et prosaccades chez 31 volontaires sains par IRMf à effet BOLD (« Blood Oxygen Level Dependant ») a été réalisée sur trois tranches d'âges 18–30, 30–55, et 55–72 ans (Raemaekers et coll. 2006). Il a été observé une tendance vers l'augmentation du pourcentage d'erreurs avec l'avancement de l'âge dans cette tâche sans différence significative inter groupes. Cet article ne met pas spécifiquement en évidence que c'est l'âge qui affecte l'inhibition des saccades. Cependant il a été observé que des changements d'activité cérébrale ont lieu au fur et à mesure du vieillissement et que cela est valable même pour les tâches oculomotrices les plus simples. Il existe un shift d'activation des aires cérébrales postérieures vers celles frontales lié à l'âge. Les tranches 30-55 et 55-75 augmentent leur activité frontale pour maintenir leur performance pendant ces tâches. La réduction de la réponse observée chez les sujets âgés pourrait refléter la diminution de l'activité neuronale, à condition d'estimer que l'activation neuronale est couplée à la réponse vasculaire, ce qui n'a pas encore été démontré.

La distractibilité se retrouve également chez le jeune enfant qui présente encore une immaturité corticale physiologique, liée à son jeune âge. Par exemple, le pourcentage d'erreurs dans la tâche antisaccades en condition gap et sans gap avec un overlap (id est le point de fixation reste allumé pendant l'apparition de la cible, leur extinction indique au sujet qu'il doit exécuter la tâche) a été étudié sur 55 sujets sains répartis en trois tranches d'âge (6-7 ; 10-11 ; 18-26 ans). Les résultats montrent que les plus jeunes commettent le plus d'erreurs,

mais que le nombre d'erreurs diminue avec l'âge. La différence d'erreurs est moins importante entre les 18-26 et 10-11 que entre les 6-7 et 10-11 ans. Tous les sujets font plus d'erreurs lorsqu'il y a un gap qu'en condition « overlap ». Ce qui semble être lié au fait qu'avec l'âge, la capacité à inhiber des saccades réflexives pendant la tâche antisaccades devient moins dépendante de la fixation (Klein et coll. 2001).

3.4.2. Conditions pathologiques

En pratique courante, un tel syndrome se rencontre chez les patients souffrant d'une pathologie affectant le lobe frontal. Un tel dysfonctionnement peut se rencontrer suite à une pathologie focale, lié à une pathologie neurodégénérative ou bien psychiatrique dans laquelle le processus pathologique implique, entre autre, le lobe frontal.

3.4.2.1. Pathologies focales

Les premières études de pathologies focales ont mis en évidence qu'une augmentation du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades peut être liée à une atteinte du lobe frontal. Ces atteintes frontales ont été observées faisant suite à une cortectomie ou un accident vasculaire cérébral ischémique (Guitton et coll. 1985). Les lésions alors observées étaient étendues dans le lobe frontal permettant de suggérer que plusieurs aires frontales pouvaient être impliquées dans cette augmentation du pourcentage d'erreurs telles que le FEF, le SEF ou le CPFDL mais sans pouvoir distinguer l'implication spécifique de chacune. L'équipe de Pierrot-Deseilligny a étudié des patients atteints de lésions plus focales, ce qui a permis de mettre en évidence que l'aire 46 de Brodmann est l'aire frontale systématiquement impliquée dans l'inhibition des saccades réflexives à l'inverse des autres régions frontales (Pierrot-Deseilligny et coll. 1991, 2003, Gaymard et coll. 1993).

Plus récemment, Ploner et coll. (2005) ont étudié les anomalies observées dans le test des antisaccades chez 15 patients atteints de lésions ischémiques aiguës focales. Cette étude a permis de mieux délimiter la région de l'aire 46 vraisemblablement impliquée dans ce contrôle : la sous région ventrale. Les auteurs montrent aussi, que l'augmentation du pourcentage d'erreurs dans ce test n'est pas corrélée au volume de la lésion, ni au délai post lésion, ni à l'âge des patients.

3.4.2.2. Pathologies en neurologie et psychiatrie

Ce syndrome a été rapporté au cours de la chorée de Huntington (Tsai et coll. 1995), de la sclérose latérale amyotrophique (Shaunak et coll. 1995), de la dégénérescence corticobasale (DCB) (Rivaud-Pechoux et coll. 2000) et plus particulièrement au cours de la paralysie supra nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski (Pierrot-Deseilligny et coll. 1986).

Le syndrome de distractibilité se retrouve aussi dans certaines pathologies psychiatriques, telles que le syndrome d'hyperactivité chez l'enfant (« attention deficit hyperactivity disorder » ou ADHD), (Mostofsky et coll. 2001), la schizophrénie ou encore la maladie de Gilles de la Tourette (Le Vasseur et coll. 2001). Toutefois, il est à noter que cette anomalie n'est pas toujours retrouvée dans les études concernant cette dernière pathologie.

Nous étudierons successivement deux pathologies dans lesquelles le syndrome de distractibilité oculomoteur est particulièrement prononcé et constitue un élément diagnostique essentiel. Il s'agit tout d'abord de la PSP : cette anomalie permet d'ailleurs de faire le diagnostic différentiel avec d'autres syndromes parkinsoniens neurodégénératifs. Nous présenterons plus loin (paragraphe 5.4.1) une étude clinique qui se déroule actuellement au Centre d'Investigation de la Pitié Salpêtrière chez des patients atteints de cette pathologie. Nous étudierons ensuite la schizophrénie : la distractibilité est en effet une anomalie particulièrement fréquente, retrouvée chez la majorité des patients, malgré l'hétérogénéité des formes cliniques de cette maladie. Ce syndrome peut également être présent dans la fratrie, même en l'absence de signes avérés de schizophrénie (Crawford et coll. 1998). Cette pathologie nous a servi (paragraphe 5.4) de point de départ pour une des études chez le primate non humain.

3.4.2.2.1. Exemple de pathologie neurologique : la paralysie supra nucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski

3.4.2.2.1.1. Généralités sur la PSP

La première description clinicopathologique fut réalisée en 1964 par Steele, Richardson et Olszewski lesquels donnèrent leur nom à cette pathologie. La PSP fait partie des syndromes parkinsoniens, c'est-à-dire qu'elle appartient à un groupe de maladies neurodégénératives qui se caractérisent cliniquement par la présence d'un syndrome moteur associant à une akinésie au moins un des symptômes suivants :

- Rigidité extrapyramidale
- Tremblements de repos
- Instabilité posturale

Les syndromes parkinsoniens regroupent un ensemble de pathologies dont la maladie de Parkinson (MP) idiopathique représente l'étiologie la plus fréquente (65 à 75% des syndromes parkinsoniens). Trois autres affections neurodégénératives se partagent l'essentiel des autres syndromes parkinsoniens, et leur diagnostic différentiel peut être difficile, en particulier à des stades précoces de la maladie, lorsque les tableaux cliniques sont difficiles à distinguer d'une MP idiopathique. Il s'agit de:

- l'atrophie multisystématisée (AMS) ;
- **la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ;**
- la dégénérescence cortico-basale (DCB).

La PSP représente à elle seule 4% des syndromes parkinsoniens, c'est-à-dire qu'il y a un patient atteint de PSP pour 100 atteints de MP. La prévalence est de 5 pour 100 000 en Europe (d'après enquête bibliographique orphanet juin 2006). L'âge moyen de début de la maladie est de 62 ans. Souvent considérée comme sporadique, des travaux récents ont montré des cas de PSP familial (Rojo et coll. 1999).

Cette dégénérescence rapide appartient aussi à la famille des tauopathies comme la maladie d'Alzheimer, la DCB ou la démence frontotemporale. Il a été observé dans différentes régions cérébrales un dépôt de protéines tau anormal (hyperphosphorylation et agrégation), lequel conduirait à la dégénérescence neuronale. Ces protéines tau anormalement phosphorylées sont empilées dans les cellules en enchevêtrement neurofibrillaires sphériques (« neurofibrillary tangles » ou NFT). Les NFT sont observés au niveau d'un grand nombre de structures cérébrales comprenant l'hippocampe, le parahippocampe, le caudé, le putamen, le pallidum, le noyau subthalamique (NST), la substance noire (SN), le cortex frontal, la région insulaire, les colliculi, le periaqueducal gris, le noyau rouge, le nucleus basis pontis, les olives inférieure et dentelée.

Le diagnostic différentiel entre les différentes tauopathies se fait essentiellement par la clinique.

Il est possible aussi de différencier la PSP des autres tauopathies par les anomalies retrouvées au niveau cortical et sous cortical, en particulier il est à noter que le NST, le GP, la substance grise periaqueducale, la SN et tout le tegmentum sont atrophiés. De plus, des dépôts d'amyloïdes et les plaques neuritiques sont absents dans cette pathologie, ce qui permet d'exclure d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la DCB. L'absence des

corps de Lewy ou de Pick exclut un diagnostic de maladie de Parkinson, de démence à corps de Lewy et de maladie de Pick.

La pathogénie reste d'origine inconnue, de nombreuses études génétiques, biochimiques et immunochimiques explorent et cherchent à comprendre pourquoi ces protéines tau sont anormalement phosphorylées. Plusieurs hypothèses à l'origine de cette anomalie sont envisagées, tels qu'un régime alimentaire riche en neurotoxines ou liés à des événements post infectieux. Des facteurs génétiques, environnementaux ou le stress oxydatif contribuent au dépôt de protéines Tau anormales au niveau des structures cérébrales impliquées dans la PSP. De nombreuses pistes sont ouvertes, de nombreuses questions sont posées, des découvertes sont réalisées notamment sur les potentiels mécanismes à l'origine du dépôt anormal de protéine. Par exemple, il a été mis en évidence l'implication du défaut d'épissage alternatif dans les mécanismes génétiques à l'origine du dépôt de ces protéines. Le rôle du stress oxydatif a également été mis en évidence comme facteur favorisant les dépôts de protéines tau anormales et entraînant l'altération de nombreuses voies de transduction fondées sur le signal kinase - altérations soit dans l'activation de ces kinases soit dans l'expression des composants de la cascade - (voir pour revue : Rampello et coll. 2005).

Tous ces mécanismes entraînent un dysfonctionnement des voies dopaminergique, GABAergique, cholinergique et noradrénergique qui sont la cause des symptômes de la PSP.

3.4.2.2.1.2. Neurochimie de la PSP

Les principaux systèmes de neurotransmetteurs affectés dans la PSP sont la voie dopaminergique nigrostriatale, les neurones striataux GABAergiques et cholinocéptifs ainsi que le système cholinergique du tronc cérébral et des noyaux de la base du tronc cérébral (voir pour revue Rehman, 2000). Nous ne pouvons actuellement que décrire les systèmes pharmacologiques affectés dans cette pathologie, sans connaître lequel de ces systèmes est impliqué plus particulièrement dans l'augmentation du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades.

➤ Système cholinergique :

Cette maladie se caractérise d'un point de vue anatomopathologique par une dégénérescence neuronale au niveau des noyaux gris centraux, du cervelet, du thalamus, du cortex frontal et du tronc cérébral. La dégénérescence touche massivement le système cholinergique, en

particulier au niveau des ganglions de la base et du nucleus basalis de Meynert. Cette dégénérescence est aussi présente, mais à un plus faible degré, au niveau de cortex frontal (Javoy-Agid et coll. 1994).

On observe une perte de presque 80% des neurones cholinergiques au niveau du noyau interstitiel de Cajal. Les perturbations des saccades horizontales observées seraient liées à une perte de neurones cholinergiques au niveau du nucleus pontis centralis caudalis. L'activité de l'acétyl choline transférase est également réduite dans beaucoup de régions du cerveau, y compris le striatum, le cortex cérébral, et la substantia innominata (Ruberg et coll. 1985).

➤ Système dopaminergique :

La voie dopaminergique nigrostriatale est affectée ; les projections des systèmes dopaminergiques mesolimbiques et mesocorticaux semblent être relativement épargnées. Le Striatum, au niveau Caudé et Putamen, présente chez ces patients une carence dopaminergique : les sites de liaison des récepteurs à la dopamine, les teneurs en dopamine et en acide homovanillique sont nettement réduites. A la différence du noyau accumbens et du cortex cérébral, où les teneurs en dopamine et produit de dégradation, sont normales (Ruberg et coll. 1985).

Les désordres moteurs pourraient être dus à un dysfonctionnement de la transmission striatale dopaminergique : une inhibition de la voie striatale directe et une activation de la voie striatale indirecte engendreraient une augmentation de l'action inhibitrice du thalamus sur le cortex moteur (voir pour revue Rampello et coll. 2005). L'absence de réponse à la levodopa pourrait être liée aux lésions pallidales, putaminales et subthalamiques existantes.

➤ Système GABA

La densité des neurones GABAergiques est sensiblement inférieure comparé à celle chez les sujets sains au niveau des régions comprenant le Noyau caudé, le striatum ventral, les pallidum (interne et externe) chez les patients atteints de PSP.

Les désordres oculomoteurs auraient une origine complexe, avec une participation des voies GABAergiques et dopaminergiques (Halliday et coll. 2000).

➤ Autres neurotransmetteurs :

D'autres études ont mis en évidence des variations quantitatives de différents neurotransmetteurs (Rehman HU 2000). Il a été observé en particulier une diminution des

récepteurs à la sérotonine de type 2 au niveau du cortex temporal des patients parkinsoniens et PSP.

Des études de liaison ont mis en évidence une diminution des récepteurs opioïdes au niveau du striatum (noyau caudé et putamen) chez les patients PSP, par comparaison aux valeurs observées chez les sujets sains et les patients atteints de la maladie de Parkinson.

D'autres variations ont été observées telles qu'une augmentation de la teneur en glutamate au niveau du noyau accumbens ou encore une augmentation des concentrations de taurine au niveau du noyau accumbens, du GP, et de la SN.

3.4.2.2.1.3. PSP principaux signes cliniques et anomalies oculomotrices

Les signes cliniques sont caractérisés par la présence d'un syndrome parkinsonien associé à :

- des troubles posturaux ;
- une rigidité axiale ;
- une absence de réponse à la L-DOPA ;
- un syndrome frontal ;
- des anomalies oculomotrices.

Cette maladie neurodégénérative présente notamment un syndrome de distractibilité secondaire à une dégénérescence neuronale affectant le cortex préfrontal (Vidailhet et coll. 1994). Les anomalies oculomotrices présentes dans cette pathologie sont bien connues et sont une aide précieuse au diagnostic. Ces anomalies se caractérisent par :

- un ralentissement de la vitesse des saccades, en particulier verticales et vers le bas ;
- un allongement des latences des saccades ;
- une augmentation franche du pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades ;
- une anomalie caractéristique, une poursuite saccadée, celle-ci présente un aspect typique « en marches d'escalier », due à l'association d'une altération du système de la poursuite et du système saccadique ;
- enfin, la présence très fréquente d'ondes carrées.

Nous ne connaissons toujours pas de traitement curatif efficace pour enrayer cette maladie. Les traitements utilisés de nos jours ne sont que symptomatiques et n'empêchent pas l'évolution fatale de cette pathologie.

3.4.2.2.2. Exemple de pathologie psychiatrique : la schizophrénie

3.4.2.2.2.1. Généralités sur la schizophrénie

La schizophrénie touche 1% de la population mondiale, en France, 600 000 personnes en souffrent. Cette pathologie peut se définir comme un syndrome physiopathologique plurifactoriel complexe, débutant souvent à l'adolescence ou chez le jeune adulte et évoluant vers une « dissociation » progressive de la personnalité. Il est intéressant de noter que la maturation des aires cérébrales du lobe frontal a lieu plus tardivement comparé aux autres aires cérébrales et survient vers les 15-18 ans, ce qui correspond à l'âge de début d'apparition des symptômes cliniques de la schizophrénie.

Certains facteurs épidémiologiques ont été associés à cette maladie. La prédisposition génétique est certaine. La prévalence de la maladie est de 8-10% pour une personne ayant un schizophrène dans sa fratrie, elle est de 40-50% pour une personne dont le jumeau monozygote est schizophrène (Tamminga et Holcomb 2005). L'hérédité n'est qu'un facteur prédisposant parmi d'autres causes possibles. La maladie peut survenir même lorsqu'il n'existe aucun autre cas connu dans la famille. Il semble aussi que plusieurs facteurs de vulnérabilités génétiques interviennent dans le déterminisme de cette maladie. La mise en évidence d'anomalies neuro-anatomiques, fonctionnelles ou cognitives, permet de suggérer l'hypothèse d'une origine neuro-développementale de la schizophrénie. Certains facteurs bio-environnementaux peuvent être impliqués dans le développement de la maladie et renforcent cette hypothèse. Par exemple, des facteurs intra-utérins (maladies maternelles survenant pendant le 2ème trimestre de la grossesse telles que certaines infections virales, le stress ou la malnutrition) ou périnataux (complications à l'accouchement), pourraient favoriser le risque de développer un syndrome schizophrénique à l'adolescence (Bunney et coll. 2000).

Cliniquement, de nombreuses méta-analyses de larges populations de schizophrènes ont permis de classer les symptômes en 3 domaines (Tamminga et Holcomb 2005) :

- les symptômes positifs ou productifs, qui correspondent aux hallucinations, à des troubles du cours de la pensée, à des idées délirantes et à des comportements incompréhensibles ;
- les symptômes négatifs ou déficitaires, qui correspondent entre autres, à une anhédonie, à un retrait social, une pauvreté affective, une pauvreté de la pensée ;
- les symptômes cognitifs, associant des troubles de l'attention, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives.

La symptomatologie est cependant hétérogène d'un patient à un autre. Ces 3 groupes de symptômes peuvent se manifester en même temps ou non, l'un d'eux pouvant prédominer ou être absent.

Dans cette pathologie, un grand nombre d'anomalies est retrouvé au niveau de différentes structures cérébrales, avec une prédominance au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Il existe également des anomalies au niveau du cortex cingulaire antérieur, du thalamus, des corps mamillaires et des aires corticales immédiatement associées (cortex entorhinal). Nous nous restreindrons ici à l'étude du dysfonctionnement du cortex préfrontal chez le schizophrène, dans la mesure où le syndrome de distractibilité concerne essentiellement le lobe frontal et plus particulièrement le CPFDL.

De nombreuses études d'imagerie cérébrale ont montré la présence d'une hypoactivité du CPFDL in vivo chez des schizophrènes naïfs de tout traitement neuroleptique ou off traitement neuroleptique (Bunney et coll. 2000). De plus, l'étude post mortem de tissus cérébral de patients schizophrènes a permis de mettre en évidence des différences (par rapport à des tissus contrôles) en terme de densité neuronale et de type de cellules neuronales. Par exemple, Akbarian et coll. (1993) ont montré que les patients schizophrènes présentent une diminution d'un marqueur de la plaque corticale, la NADPH-d (nicotinamide-adenine dinucléotide phosphate diaphorase) au niveau du CPFDL par rapport à des sujets témoins. Ce résultat renforce par ailleurs l'hypothèse d'un dysfonctionnement neuro-développemental de la maladie.

Un argument supplémentaire en faveur d'un dysfonctionnement du CPFDL chez les schizophrènes provient d'études cliniques qui retrouvent chez ces patients de faibles performances dans des tâches cognitives mettant en jeu le CPFDL, telles que le Wisconsin Card Sorting Test ou le test de N-Back (Bunney et coll. 2000 ; Gold et coll. 1997). Ces tests permettent de mettre en évidence notamment la capacité de raisonnement abstrait, de résolution de problème et la mémoire de travail.

3.4.2.2.2. Distractibilité, schizophrénie et anomalies oculomotrices

- **Anomalies oculomotrices présentes chez le schizophrène**

Parmi les symptômes observés chez les schizophrènes et résultant d'un dysfonctionnement du cortex frontal, la distractibilité, évaluée par le test des antisaccades, a été beaucoup étudiée (Karoumi et coll. 1998 ; Maruff et coll. 1998 ; Gooding et coll. 1999 ; Nkam et coll. 2001 ;

Hutton et coll. 2004 ; Reuter & Kathmann 2004). Tous les résultats confirment qu'il existe chez les schizophrènes une augmentation du pourcentage d'erreurs ainsi qu'un allongement de la latence des antisaccades.

Par ailleurs, la latence et les vitesses des prosaccades sont normales. Il existe des altérations de la poursuite correspondant à la superposition d'anomalies subtiles des capacités de prédiction (mécanisme encore non élucidé) et à la présence de saccades « superflues », reflétant la distractibilité (Hutton et coll. 2002).

Malgré l'hétérogénéité clinique de cette pathologie, le fait que les altérations observées dans le paradigme des antisaccades soient si fréquemment retrouvées suggère qu'il s'agit d'un dysfonctionnement essentiel de la schizophrénie, et qu'il serait donc intéressant d'en comprendre les mécanismes pharmacologiques (Broerse et coll. 2001; Reuter et Kathman 2004).

- **Effets des traitements neuroleptiques sur les antisaccades**

Il ne semble pas que les traitements classiques de la schizophrénie, tels que les neuroleptiques dits « conventionnels », aient un effet sur les anomalies oculomotrices. Karoumi et coll. (1998) ont analysé l'effet de ces traitements sur les anomalies oculomotrices chez 14 patients schizophrènes, et n'ont pas mis en évidence de relation entre la quantité en équivalent chlorpromazine et les paramètres des antisaccades. Une étude plus récente sur 12 patients schizophrènes (Burke et Reveley 2002) a montré que lorsque ces patients sont traités par de la risperidone, ils présentent une amélioration significative de leur performance dans le test des antisaccades plutôt que lorsqu'ils sont traités par des neuroleptiques dits « conventionnels ».

3.4.2.2.3. Neurochimie de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique

L'amélioration de certains symptômes de la schizophrénie par les neuroleptiques a suggéré d'abord l'implication d'un dysfonctionnement du système dopaminergique dans cette pathologie. Les neuroleptiques n'ont qu'un effet suspensif sur les symptômes psychotiques, les symptômes positifs répondant mieux que les négatifs.

Compte tenu du fait que les neuroleptiques bloquent les récepteurs dopaminergiques, il a été suggéré qu'un hyperfonctionnement du système dopaminergique pourrait expliquer en partie cette maladie. De nombreuses études ont tenté de mettre en évidence des changements

du système dopaminergique sans résultat réellement consistant, excepté dans certaines études récentes. Il a été montré des changements possibles de la libération de la dopamine dans la phase aiguë de la maladie. Des études de binding in vivo sur le cerveau humain ont mis en évidence des modifications de la densité des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits et se sont avérés sensibles au ligand utilisé. Des études de mesure de la libération synaptique de la dopamine par SPECT ou PET ont montré récemment une augmentation de la libération de la dopamine dans le striatum pendant la phase aiguë de la maladie en réponse à une administration d'amphétamine. De plus, des modifications des récepteurs D1 au niveau du cortex frontal, corrélées avec les troubles cognitifs de la maladie ont été décrites (Tamminga et Holcomb 2005).

L'hypothèse sérotoninergique

L'apparition de nouvelles classes d'antipsychotiques ayant une affinité plus sélective pour les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques a permis de suggérer l'implication d'un dysfonctionnement du système sérotoninergique dans la schizophrénie. Cette hypothèse a été renforcée par l'observation d'effets psychomimétiques de drogues telles que le lysergamide (LSD). Cet hallucinogène est en effet un agoniste des récepteurs 5-HT₂ ainsi que des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Cependant, aucune étude n'a permis de montrer une modification significative de ce système chez le schizophrène, même si l'effet antipsychotique de drogues antisérotoninergiques a été démontré sur des modèles animaux ainsi que chez l'homme (De Paulis 2001).

Implication du système GABA

De nombreux travaux portant sur l'étude de cerveaux post mortem de patients schizophrènes ont montré une altération du système GABA, notamment au niveau du cortex préfrontal (Sherman et coll. 1991 ; Bird et coll. 1979). En particulier, il a été montré par immunocytochimie que la sous population de neurones chandeliers GABA est altérée dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes (Woo et coll. 1998). Ces neurones ont des terminaisons axonales qui fournissent exclusivement des afférences inhibitrices (input inhibiteurs) vers le segment initial des axones des cellules pyramidales, principal type de neurones excitateurs efférents du cortex. Les neurones chandeliers permettent donc de réguler les efférences excitatrices des neurones pyramidaux. Ils interagissent ainsi sur l'activité

neuronale au sein du cortex préfrontal et sur les projections du cortex préfrontal. Cette altération pourrait donc contribuer aux déficits cognitifs observés dans cette pathologie.

Implication du système cholinergique

Le système cholinergique est connu pour être impliqué dans les troubles de l'attention. Les schizophrènes présentant des troubles cognitifs, il est légitime de supposer que ce système peut être perturbé chez ces patients (Mihailescu et coll. 2000).

Des études ont montré que l'activité de la ChAT (acetyl choline transferase), est diminuée au niveau striatal (Holt et coll. 1999) et au niveau du cortex préfrontal de ces patients. D'autres études ont montré que l'expression du récepteur nicotinique alpha7 est diminuée dans certaines aires cérébrales des patients schizophrènes, ce qui peut aussi aller en faveur de l'implication du système cholinergique dans la physiopathologie de la schizophrénie (Freedman et coll. 1997).

L'hypothèse glutamatergique

De nombreuses observations cliniques montrant l'apparition d'un syndrome « schizophrénique like » suite à l'usage par des toxicomanes d'un antagoniste des récepteurs NMDA non compétitif, la phencyclidine ou 1-Phenylcyclohexylpiperidine (PCP), connue aussi sous le nom de « angel dust » ainsi que d'autres agents pharmacologiques antagonistes de ces récepteurs, ont permis de mettre en évidence le rôle majeur d'un dysfonctionnement du système glutamatergique dans cette maladie. Les psychoses induites par la PCP comprennent des symptômes positifs, négatifs et cognitifs comparables aux signes cliniques observés chez le schizophrène. Nous pouvons alors penser que les mécanismes responsables de ce syndrome « schizophrénique like » sont semblables à la pathophysiologie de la schizophrénie. Chez le rat, il a été montré que les comportements induits par administration de PCP peuvent être inhibés par des administrations chroniques ou aiguës de neuroleptiques (Murray 1979). De nombreuses études ont d'ailleurs utilisé l'administration de la PCP chez le rat comme modèle animal de schizophrénie, pour expliquer les aspects glutamatergiques de cette pathologie. Il apparaît qu'un dysfonctionnement du système glutamatergique serait l'élément majeur à l'origine de cette pathologie et que la perturbation de ce système engendrerait le dysfonctionnement des autres voies neurochimiques, notamment celle de la dopamine.

4. Questions posées / Hypothèses de travail :

Ce travail tente de mieux comprendre ce qu'est le syndrome de distractibilité d'un point de vue anatomique et pharmacologique. En effet, il est capital, pour une meilleure compréhension de ce syndrome de déterminer quelle(s) aire(s) cérébrale(s) fait/ont défaut lorsque les patients en souffrent.

Historiquement, des études de patients atteints de lésions cérébrales corticales notamment du CPFDL (Guitton et coll. 1985 ; Pierrot-Deseilligny et coll. 1991) ont permis d'émettre une première hypothèse selon laquelle une atteinte de cette aire corticale entraînerait un syndrome de distractibilité. Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre 3 paragraphe 3.3.3), les études de débit cérébral (IRMf, PET) ont ensuite révolutionné la recherche clinique et ont eu tendance à remettre cette hypothèse en question dans le sens où ces études montrent une implication non pas d'une seule structure mais une activation plus diffuse de plusieurs structures cérébrales telles que le FEF, SEF, CEF, CPFDL notamment (PET : O'Driscoll et coll. 1995 ; IRMf : Matsuda et coll. 2004). Les études d'enregistrements électrophysiologiques des neurones corticaux ont permis de renforcer l'implication de ces différentes structures cérébrales (Schlagg-Rey et coll. 1997). Malgré la diversité des techniques utilisées, il est difficile de déduire laquelle de ces structures a un rôle crucial dans l'inhibition des antisaccades. La seule méthode permettant de déterminer l'importance réelle que possède une structure cérébrale dans le syndrome de distractibilité est l'inactivation réversible par microinjection intracérébrale (chez le primate non humain). Cette dernière n'a encore jamais été réalisée pour étudier les antisaccades.

Nous avons réalisé deux études, une chez le primate non humain (microinjections) et une chez l'homme (lésions) que nous détaillerons ci après. La première tente de localiser précisément la région cérébrale impliquée et la seconde d'évaluer l'implication d'autres structures notamment sous corticales.

Il semble impératif également de déterminer quels systèmes pharmacologiques sont atteints lorsque ce syndrome est observé. Les deux pathologies précédemment décrites (PSP : neurodégénérative, schizophrénie : neurodéveloppementale) présentent un même type de syndrome : la distractibilité. Nous pouvons alors nous demander si le même type de mécanisme est à l'origine de ce trouble. Compte tenu du fait qu'il existe une différence physiopathologique évidente entre ces deux pathologies, nous pouvons décemment émettre l'hypothèse que plusieurs types de désorganisations des circuits neuronaux peuvent être à

l'origine d'un même type de dysfonctionnement du CPFDL. C'est pourquoi, afin de mieux comprendre les bases pharmacologiques de la distractibilité, nous avons mis en place deux études. La première, chez le primate non humain, consiste à évaluer l'implication du système glutamatergique dans ce syndrome. La seconde, chez des patients atteints de PSP, permet d'évaluer l'implication du système cholinergique dans ce syndrome.

Il est à noter que les deux études réalisées chez le primate non humain nous fournissent deux modèles animaux réversibles de distractibilité permettant de tester par la suite des pistes thérapeutiques pour enrayer ce syndrome. Comme nous l'avons précédemment remarqué, nous ne disposons actuellement pas de traitement permettant de corriger ce syndrome.

4.1. Anatomie

4.1.1. Localisation dans le cortex ?

L'objectif de cette étude est de tester l'hypothèse selon laquelle l'aire 46 de Brodmann jouerait un rôle dans l'aptitude à inhiber les mouvements d'orientation réflexifs lorsque ceux-ci ne sont pas voulus. Si cette hypothèse est exacte, une inactivation de cette aire cérébrale devrait entraîner un syndrome de distractibilité. C'est ce que nous avons effectué en réalisant des microinjections intracérébrales unilatérales d'un agoniste GABAergique, le muscimol au niveau du CPFDL. Cette structure est localisée chez le singe au niveau du sillon principal. Le muscimol est un agoniste GABAergique qui agit spécifiquement sur les corps cellulaires et les dendrites. Son délai d'action est long (45 minutes) et la durée de son effet est de plus de 4 heures (Dias & Segraves, 1999). Notre étude a été réalisée chez le primate non humain car c'est le seul animal capable de réaliser un tel test. Ce test des antisaccades permet de mettre en évidence et de quantifier le syndrome de distractibilité.

Après injection nous nous attendions à observer une augmentation du pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades unilatéralement. Les résultats obtenus dans cette étude sont présentés dans la partie expérimentales : article 1.

L'intérêt de cette étude est non seulement d'ordre anatomique, mais également thérapeutique, puisqu'elle permet d'aboutir à la mise au point d'un modèle animal de distractibilité réversible, permettant de réaliser ainsi des tests thérapeutiques.

4.1.2. Rôle des structures sous corticales ?

L'étude des principales structures cérébrales impliquées dans l'inhibition des saccades réflexives vu précédemment (chapitre 3), permet de suggérer que le CPFDL et le CS jouent un rôle important dans cette inhibition. Comme nous l'avons décrit précédemment, les ganglions de la base, de part leurs connexions avec le CPFDL et le CS et de part leur tonicité inhibitrice, pourraient contribuer à cette inhibition. De plus, le thalamus pourrait aussi y contribuer. Afin de connaître la réelle implication de ces structures dans l'inhibition des saccades réflexives, nous avons étudié les mouvements oculaires de 29 patients atteints d'une lésion focale au niveau de plusieurs structures des ganglions et comparé à des sujets contrôles. Selon notre hypothèse, seules une atteinte du CPFDL, du CS et/ou de la voie directe CPFDL-CS pourraient entraîner un syndrome de distractibilité. Donc ces patients ne devraient pas commettre plus d'erreurs dans le test des antisaccades. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article 2.

4.2. Pharmacologie

4.2.1. La kétamine comme modèle pharmacologique de la schizophrénie

La kétamine à dose subanesthésique induit un syndrome comparable à la schizophrénie, avec notamment des troubles liés à un dysfonctionnement du cortex préfrontal. Nous pouvons alors nous demander si la kétamine administrée à dose subanesthésique entraîne également des anomalies oculomotrices telles qu'elles sont rencontrées chez les schizophrènes. Avila et coll. (2002) ont montré que cette substance induit des anomalies de la poursuite chez le volontaire sain. Aucune étude à ce jour n'a encore été réalisée chez l'homme ou l'animal sur l'effet de la kétamine à dose subanesthésique sur les antisaccades.

➤ Propriétés à dose anesthésique

La kétamine est un anesthésique dissociatif avec des effets pharmacologiques similaires à la PCP dans le sens où elle agit sur le système glutamatergique en bloquant les récepteurs NMDA (Ellison 1995 ; Becker et coll. 2003).

Cet anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie intra veineuse (IV) ou intra musculaire (IM), entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par :

- diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) ;
- augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée.

Cet état anesthésique est caractérisé notamment par :

- une analgésie profonde et prolongée ;
- une perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable ;
- le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire.

La durée de l'anesthésie est variable en fonction de la dose (1 à 13 mg/kg), des agents pharmacologiques associés et de la voie d'administration (IV, IM).

Le réveil est précoce mais un certain délai est nécessaire avant que le patient récupère un comportement absolument normal. Il est, le plus souvent, progressif et sans agitation, mais chez certains sujets, des phénomènes psychomimétiques peuvent survenir à la phase d'émergence. L'analgésie postanesthésique se prolonge bien après la reprise de conscience.

Cet anesthésique général, administré par voie parentérale, est peu utilisé actuellement pour ses propriétés anesthésiques du fait des effets psychocomportementaux constatés au moment du réveil. La kétamine reste cependant l'anesthésique intraveineux privilégié dans des conditions défavorables d'exercice, comme la médecine de guerre, la médecine de catastrophe, les pays du tiers monde (Aubrun et coll. 2000).

➤ **Propriétés à dose subanesthésique**

De nombreuses études ont montré que l'administration à dose subanesthésique d'un antagoniste NMDA similaire à la PCP, la kétamine, peut induire un syndrome schizophrénique chez le volontaire sain (Morgan et coll. 2004 ; Krystal et coll. 1994 ; Holcomb et coll. 2001). Ce syndrome « schizophrénique like » se traduit par une labilité émotionnelle, un retrait social, des hallucinations, des troubles cognitifs tels qu'une altération de la mémoire de travail, une diminution de la fluence verbale. Il est associé à un dysfonctionnement du cortex préfrontal.

De plus, la kétamine administrée à dose subanesthésique chez le schizophrène exacerbe les symptômes de la maladie. Lahti et coll. (1995) ont étudié chez 9 patients schizophrènes l'effet

de la kétamine à doses subanesthésiques (0,1, 0,3 et 0,5 mg/kg, versus placebo) sur leur statut mental. Les patients étudiés étaient psychotiques actifs mais stables et recevaient de l'halopéridol (0,3 mg/kg) depuis au moins 3 semaines. Le score total BPRS (Brief psychiatric Rating scale) a augmenté 20 minutes après administration de Kétamine avec un effet dose. Cette augmentation a été significative pour 0,3 et 0,5 mg/kg ; le score BPRS est revenu à la ligne de base au bout de 80 à 180 minutes. La kétamine a induit des symptômes positifs sans provoquer de changement sur les symptômes négatifs. Les auteurs ont conclu que la kétamine semble stimuler les psychoses endogènes des schizophrènes. Ces résultats suggèrent que le blocage de la transmission des récepteurs NMDA induirait un état proche de la psychose schizophrénique.

Par ailleurs, le dysfonctionnement du cortex frontal est une caractéristique essentielle aussi bien chez le schizophrène que chez le volontaire sain après administration de kétamine à dose subanesthésique. (Goldman-Rakic 1999 ; Bunney et coll. 2000).

Ce syndrome « schizophrénique *like* » a été reproduit chez le rat (Becker et coll. 2003). Ces données ont été confirmées chez le primate (Taffe et coll. 2002), et des manipulations pharmacologiques ont démontré que certains de ces troubles peuvent être supprimés par l'association d'un antagoniste AMPA (Moghaddam et coll. 1997), D2 ou 5HT2A (Duncan et coll. 1999 ; 2000). Enfin, des études de débits sanguins cérébraux chez le volontaire sain montrent une hyperactivité frontale et cingulaire apparaissant quelques minutes après l'injection et persistant environ 15 minutes, et parallèlement un hypofonctionnement cérébelleux (Breier et coll. 1997).

De plus, des études d'imagerie cérébrale ont montré que les changements métaboliques induits par la kétamine au niveau cortical pourraient être comparables à ceux impliqués dans la schizophrénie (Holcomb et coll. 2001).

Le mécanisme essentiel de la kétamine est d'être un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Cet hypofonctionnement NMDA serait à l'origine d'une diminution d'activité des interneurons GABA (eux-mêmes richement pourvus en récepteurs NMDA). La réduction de ces activités inhibitrices serait la conséquence d'une désinhibition des récepteurs glutamatergiques non-NMDA, donc essentiellement AMPA. Cette hyperactivité AMPA entraîne une hyperactivité 5HT2A et D2 (figure 11). Cependant, des données récentes suggèrent que la kétamine pourrait avoir également un effet activateur direct sur les récepteurs D2.

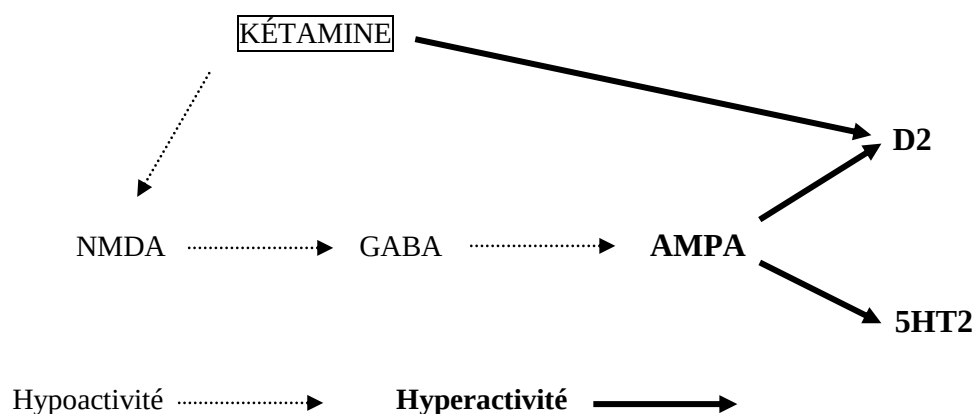


Figure 11 : Schéma récapitulatif du mode d'action pharmacologique de la kétamine.

Nous avons donc décidé de tenter de mettre au point un modèle animal de distractibilité par administration à doses subanesthésiques de kétamine chez le singe. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article 3.

4.2.2. Etude chez l'homme : système cholinergique et antisaccades

Cette étude consiste à évaluer l'effet d'un inhibiteur de l'acétylcholine estérase sur le syndrome de distractibilité chez des patients atteints de PSP.

Nous avons vu que la PSP a la particularité de présenter un syndrome de distractibilité secondaire à une dégénérescence neuronale affectant le cortex préfrontal (Vidailhet et coll. 1994). Dans cette maladie, la dégénérescence touche massivement le système cholinergique, en particulier le noyau basalis de Meynert (Javoy-Agid et coll. 1994).

Nous pouvons donc supposer que la déficience cholinergique est au moins en partie responsable de la distractibilité des patients atteints de PSP. De plus, des études expérimentales réalisées chez l'animal ont démontré que le système cholinergique, issu du noyau basalis de Meynert et projetant vers le lobe frontal, joue un rôle essentiel dans des tâches d'attention soutenue (Turchi et Sarter 2001). En effet, le taux d'acétyl choline libéré dans le cortex frontal augmente lors de la réalisation d'une telle tâche (Himmelheber et coll. 2000). Une lésion du noyau basalis de Meynert entraîne chez l'animal une diminution de ses performances dans le test d'attention soutenue. Il est intéressant de souligner que ces déficits sont plus marqués lorsque la tâche à exécuter est associée à des distracteurs. Enfin, l'activation / inactivation pharmacologique du noyau basalis de Meynert induit des modulations de la performance des animaux dans ce test (Sarter et coll. 2001).

Deux études cliniques ont été réalisées chez l'homme pour tester l'effet des inhibiteurs de l'acétyl choline estérase sur les patients atteints de PSP. La première, réalisée par

administration de physostigmine versus placebo a montré une amélioration modeste des performances des patients dans la tâche antisaccades (Blin et coll.1995). La seconde a testé le donepezil ou aricept[®] chez ces patients en cross over versus placebo. Les patients n'ont pas été améliorés sur le plan moteur, voire aggravés pour ceux qui répondent à la dopamine. Sur le plan cognitif, on notait une légère amélioration des tâches concernant la mémoire de travail, mais le paradigme antisaccade n'a pas été testé dans cette étude (Litvan et coll. 2001)

5. Partie expérimentale

Nous présenterons successivement les travaux publiés puis ceux en cours. Dans un premier paragraphe, nous apporterons quelques données complémentaires concernant la partie expérimentale ayant eu lieu chez le primate non humain.

5.1. Matériels et méthodes : Un complément à la partie expérimentale sur le primate

Toutes les méthodes utilisées sont déjà mentionnées dans les articles. Cependant il semble intéressant de compléter la partie expérimentale portant sur le primate. Nous décrirons plus en détail la chaise d'expérimentation. Il apparaît aussi important d'expliquer la méthode d'apprentissage des antisaccades.

5.1.1. Un complément sur la méthodologie utilisée dans les études chez le primate non humain

Les animaux ont d'abord été habitués progressivement à la chaise (Crist Instruments, Hagerstown, Maryland, USA) pour primate puis à la pièce d'expérimentation. La chaise pour primate se présente sous la forme d'une « boîte » en plexiglas munie de petites roues permettant son déplacement ; elle peut être solidement fixée au sol de la pièce d'expérimentation. Cette chaise s'ouvre par sa face arrière, est pourvue d'un siège, d'un socle, d'un orifice permettant le passage de la tête de l'animal mais non de ses bras, et d'un dispositif de fixation de la tête, solidaire du reste de la chaise (figure 12). Il est à noter que les expériences ont lieu en condition de tête fixe. Cette chaise supporte également le système de récompense qui permet de délivrer, automatiquement ou manuellement, quelques gouttes de jus de pomme dilué dans la bouche de l'animal après chaque bonne réponse. Nous avons utilisé du jus de pomme dilué au tiers avec de l'eau dès le début de l'expérience afin de rendre plus attrayant la récompense (par rapport à de l'eau utilisée pure). La période d'acclimatation de chaque primate à leur environnement de travail a duré environ 15 jours.

La veille d'une expérimentation, le primate est en privation hydrique : il ne dispose pas d'eau dans sa cage. La ration de liquide ingérée après chaque expérience est mesurée et au besoin, il lui est apporté un complément hydrique (sous forme de fruits).

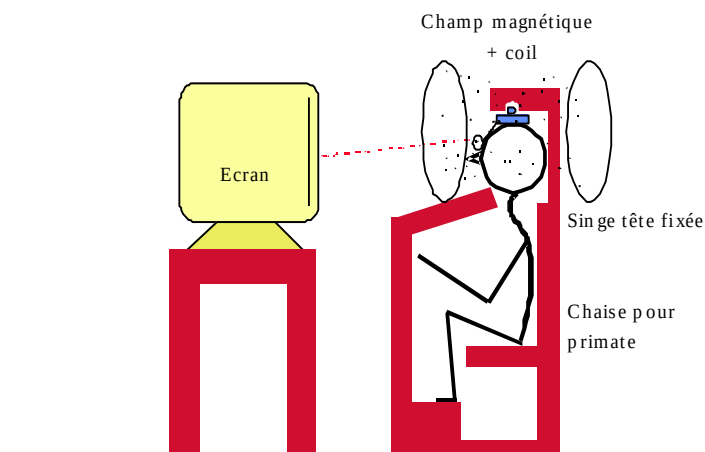


Figure 12 : Représentation du dispositif expérimental schématisant le singe placé dans la chaise la tête fixée dans un champ magnétique avec en face de lui l'écran sur lequel les différentes tâches à effectuer apparaissent.

5.1.2. L'apprentissage

Les paradigmes oculomoteurs étudiés sont les mêmes que ceux étudiés en clinique : les prosaccades et les antisaccades.

Ces paradigmes oculomoteurs étant complexes pour les primates, une longue phase d'apprentissage est nécessaire, au cours de laquelle le singe est amené à réaliser des tâches de complexité progressivement croissante. Cet apprentissage est basé sur l'acquisition de récompense (jus de pomme) pour les essais réussis. En cas d'erreur, l'animal ne reçoit pas de récompense. Il doit passer à l'essai suivant. Les paradigmes utilisés pour l'apprentissage sont présentés ci-après.

5.1.2.1. La poursuite oculaire et la fixation

La première étape consiste à inciter le singe à regarder la cible présentée sur l'écran. En l'absence de tout calibrage, une solution fiable pour s'assurer que le singe regarde une cible est de présenter une cible en mouvement. En effet, la poursuite oculaire nécessite la présence de l'image d'une cible visuelle sur la fovéa. Dès que ce type de mouvement est perçu sur l'écran de contrôle, du jus de pomme est donné manuellement en récompense au singe. Par la suite, le singe est entraîné à fixer un point sur l'écran, d'abord pendant une durée brève, puis progressivement pendant une durée de plusieurs secondes.

5.1.2.2. Les saccades réflexives

Après apprentissage de la fixation, le singe est entraîné à passer rapidement d'un point de fixation à un autre (Figure 13 A). Progressivement, le singe apprend le schéma de base du paradigme des saccades réflexes visuellement guidées, dans lequel une saccade latérale est toujours suivie d'un retour au centre. Le primate est récompensé après une saccade latérale et non après un retour au centre (Figure 13 B).

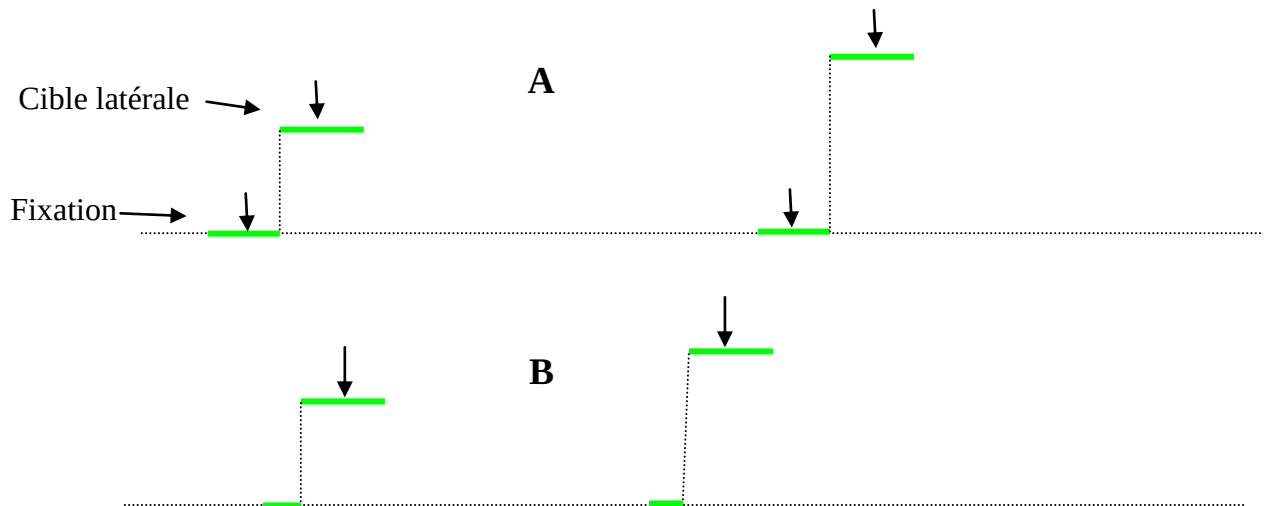


Figure 13 : Apprentissage des prosaccades. En fin d'apprentissage, le singe n'est récompensé qu'après une saccade vers la cible latérale. Par convention, un déplacement du tracé vers le haut signifie un déplacement des yeux vers la droite (position horizontale) ou vers le haut (position verticale). Les flèches signifient l'obtention d'une récompense.

Une accélération progressive du rythme de cette tâche conduit au paradigme définitif des prosaccades, comportant un gap de 200 ms. entre l'extinction du centre et l'apparition de la cible périphérique (ce gap est destiné à accélérer le temps de déclenchement des saccades). Dans ce paradigme, les cibles sont soit toutes vertes, soit toutes rouges (figure 14).

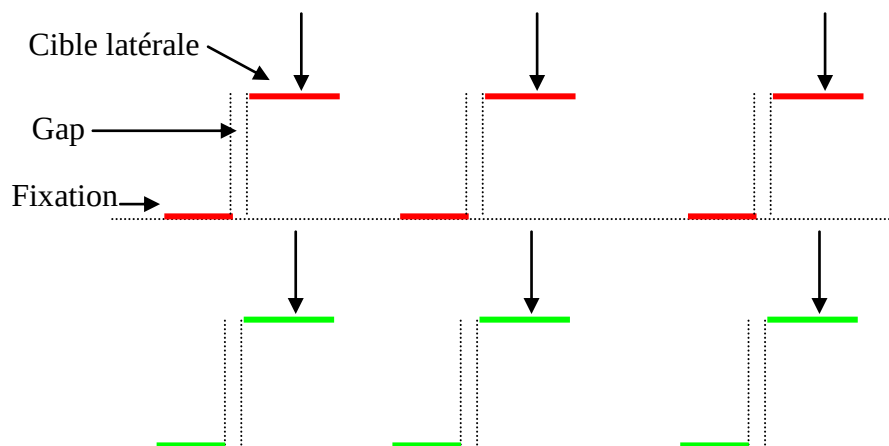


Figure 14 : Paradigmes de prosaccades. Même convention que dans la figure 13.

5.1.2.3. Apprentissage des antisaccades

La première étape consiste à faire réaliser une tâche de prosaccades sur cibles rouges, en ajoutant une seconde cible latérale, verte, diamétralement opposée à la rouge, de petite taille et apparaissant peu après (Figure 15A). Dans ce cas, le singe déclenche logiquement des saccades vers la première cible latérale visible, la rouge. Progressivement, le retard d'apparition de la cible verte est réduit et la taille de cette cible verte augmentée (Figure 15B), pour parvenir à une étape d'apparition simultanée des deux cibles périphériques de taille identique (Figure 15C), le singe n'étant récompensé qu'après une saccade vers la cible rouge. La dernière étape consiste à réduire progressivement la taille de la cible rouge, puis à la faire totalement disparaître. Ceci conduit donc le singe à réaliser des antisaccades (Figure 15D), c'est-à-dire à déclencher des saccades du côté opposé à la cible latérale verte, la cible centrale de fixation étant rouge. Le paradigme des prosaccades sur cibles vertes étant toujours réalisé régulièrement, le singe est ainsi conditionné à répondre à la cible latérale verte en fonction de la couleur du point central de fixation : s'il est de couleur verte, cela signifie qu'il faut exécuter une prosaccade, s'il est de couleur rouge, un antisaccade.

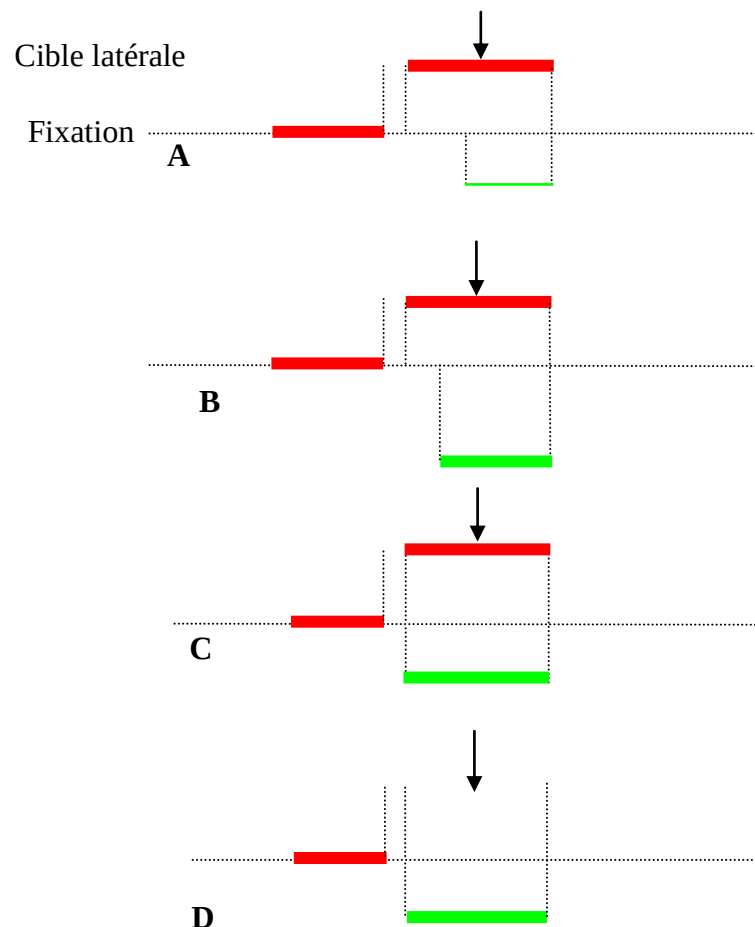


Figure 15 : Etapes de l'apprentissage des antisaccades. A et B : « cibles décalées » ; C : « cibles synchrones » ; D : paradigme définitif.

5.1.3. Stabilité des performances

L'apprentissage du paradigme des prosaccades dans sa forme définitive est obtenu en deux semaines environ pour les deux singes. Par contre, l'apprentissage des antisaccades nécessite plusieurs mois (de 6 à 9 mois). Un niveau de performance correct (pourcentage d'erreurs $\leq 30\%$ et stable dans le temps) est obtenu en un mois (figure 16). Les expériences ne débutent que lorsque les performances du primate non humain sont stables et reproductibles dans le temps. Cependant, il est à noter que chaque expérience débute toujours parce que nous avons qualifié de pré-test, moment où nous évaluons les performances du singe le jour de l'expérience sur les saccades et antisaccades. Une expérience ne peut débuter si le singe n'obtient pas un score correct de pourcentage d'erreurs dans les antisaccades (id est $< 30\%$) et s'il ne réalise pas de bonnes prosaccades (id est pas d'erreurs).

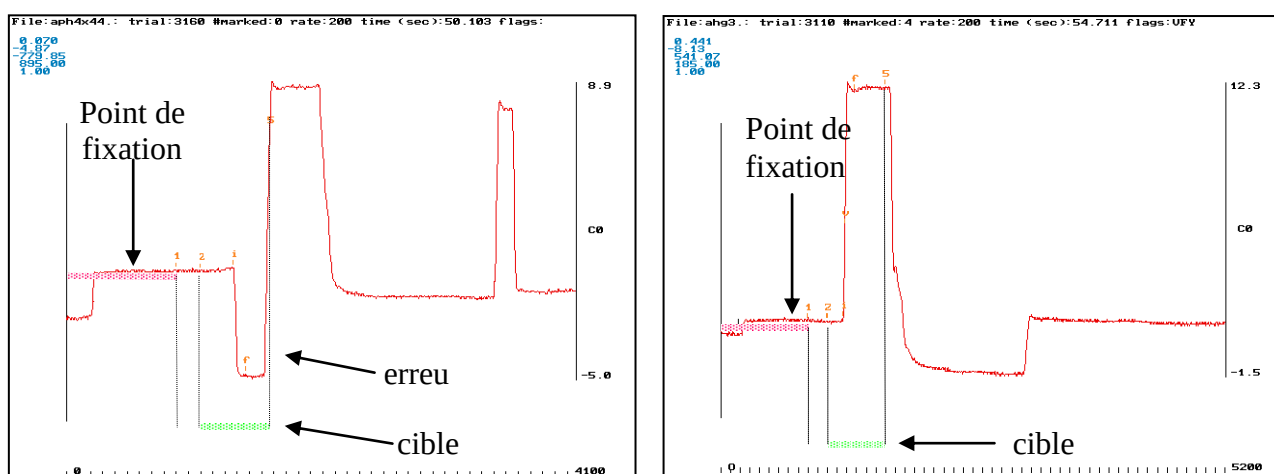


Figure 16 : Exemple d'antisaccade. A : une saccade réflexive a été déclenchée (erreur). B : réponse correcte. Pour plus de clarté, seule la direction horizontale est présentée.

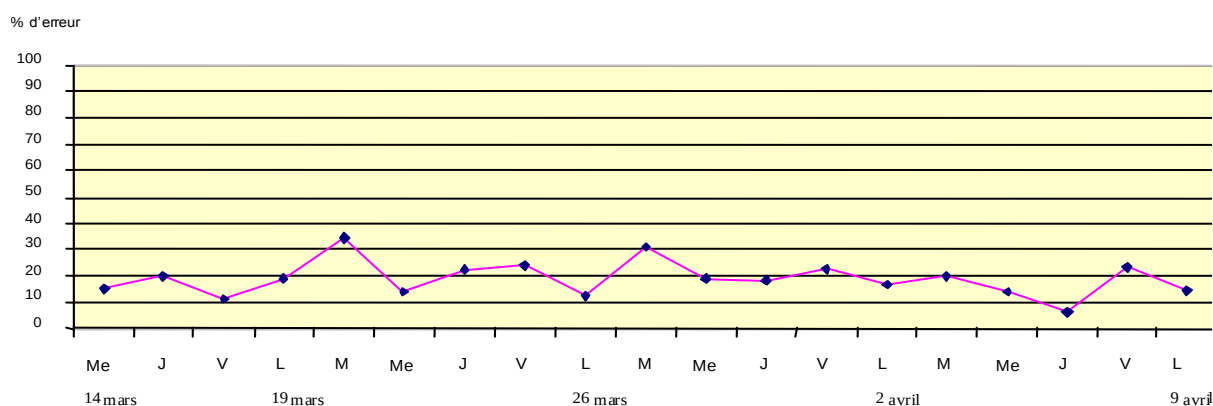


Figure 17 : Stabilité des performances du singe I dans le paradigme antisaccade : le pourcentage d'erreurs varie peu au cours du temps. Le même niveau stabilité a été obtenu pour les 3 singes.

5.1.5. Difficultés rencontrées

La présentation de la méthode d'apprentissage permet de comprendre la longueur en durée d'un tel travail. Par ailleurs, nous avons rencontré deux problèmes majeurs au cours de cette étude, qui ont retardés considérablement nos travaux. Nous avons perdu malheureusement un singe lors de la deuxième opération chirurgicale qui consiste à découvrir les sillons principaux et implanter les chambres permettant les microinjections. Ce singe a fait un arrêt cardiorespiratoire pendant la chirurgie. C'est une opération longue qui dure environ 8h. Il travaillait depuis 9 mois et avait appris les paradigmes.

Au bout de plusieurs mois d'expérimentation (10 mois), un des primates a malheureusement perdu le système de fixation implanté sur le crâne. Après quelques mois (environ 6 mois), l'os crânien s'est reconstitué et nous avons pu implanter de nouveau le système de fixation sur le crâne. Le primate n'a pas eu besoin d'un nouvel apprentissage des antisaccades, il a très rapidement su de nouveau réaliser des saccades et antisaccades.

5.2. Article 1 : Antisaccade Deficit after Inactivation of the Principal Sulcus in Monkeys

Résumé

Pour réaliser une antisaccade, il faut inhiber une saccade réflexive vers un stimulus et diriger les yeux à l'opposé de celui-ci. Une erreur est commise dans ce test lorsque le sujet présente un défaut de suppression de cette saccade réflexive. Le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) joue un rôle majeur dans cette inhibition, cependant aucune étude n'a jusqu'à présent pu le mettre en évidence.

L'objectif de cette étude est donc de montrer l'implication directe du CPFDL dans l'inhibition des saccades réflexives.

Dans cet article, nous montrons les résultats obtenus sur les prosaccades et antisaccades après inactivation réversible, par microinjection de muscimol, du tiers postérieur du sillon principal (SP). Cette étude a été réalisée sur deux singes.

L'inactivation par le muscimol a induit un défaut d'inhibition lorsque les microinjections ont été réalisées dans une partie bien circonscrite du SP : le tiers postérieur, notamment au niveau de la berge ventrale. Ce défaut d'inhibition concerne les cibles présentées dans l'hémichamp visuel ipsilatéral. Nous n'avons pas observé d'effets sur les prosaccades.

Nos résultats suggèrent que le sillon principal se subdivise en plusieurs sous régions fonctionnelles ; l'une d'entre elle est impliquée dans la suppression des saccades réflexives.

5.3. Article 2 : Neural substrate of antisaccades : role of subcortical structures

Résumé

Des études expérimentales et cliniques suggèrent que le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) et le colliculus supérieur (CS) sont les aires cérébrales qui jouent un rôle majeur dans la suppression d'une saccade réflexive. Cependant, les ganglions de la base disposent de connexions toniques inhibitrices entre le CS et le CPFDL, et pourraient de ce fait être également impliqués dans l'inhibition des saccades réflexives.

L'objectif de cet article est d'étudier l'implication des ganglions de la base dans cette inhibition.

Nous avons étudié les mouvements oculaires de 29 patients présentant une lésion focale affectant soit le striatum, soit le thalamus soit la capsule interne. Le score d'erreurs dans le paradigme antisaccade est normal chez tous les patients ayant une lésion affectant les noyaux gris. En revanche, il était élevé chez les patients ayant une lésion de la capsule interne, à l'exclusion de la partie postérieure du bras postérieur.

Ces résultats suggèrent que les ganglions de la base et le thalamus ne jouent pas un rôle majeur dans l'inhibition des saccades réflexives. Ceci renforce l'hypothèse du rôle prépondérant de la voie directe allant de CPFDL vers le CS via la capsule interne, et de son implication dans le syndrome de distractibilité tel que nous l'avons préalablement défini du point de vue oculomoteur.

5.4. Article 3 : Ketamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys

Résumé

L'administration de kétamine à dose subanesthésique, un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, induit chez le sujet sain des troubles comportementaux proches de ceux observés dans la schizophrénie. Il est de nos jours reconnu que les patients schizophrènes commettent plus d'erreurs dans le test oculomoteur des antisaccades. Cependant, l'effet de la kétamine sur les antisaccades n'a encore jamais été évalué.

L'objectif de notre étude consiste à déterminer si la kétamine à dose subanesthésique chez le singe induit les mêmes effets sur les antisaccades que ce qui est observé chez les patients schizophrènes.

Nous avons donc réalisé une étude de doses de kétamine sur deux singes et suivi l'effet de cet agent pharmacologique sur les saccades et antisaccades. La kétamine à dose subanesthésique induit bien une augmentation du pourcentage d'erreurs et un allongement des latences dans le test des antisaccades, ce qui est comparable aux anomalies observées chez le schizophrène. Nous avons aussi observé un allongement des latences dans le test des prosaccades ainsi que la présence d'un nystagmus du regard latéral.

Cette étude permet de valider la kétamine comme modèle pharmacologique de la schizophrénie. Il semble important d'explorer davantage les bases pharmacologiques de la distractibilité en s'appuyant sur les effets pharmacologiques connus de la kétamine

5.4. Etudes en cours :

5.4.1. La distractibilité chez les patients atteints de Paralyse supranucléaire progressive : étude pilote de l'efficacité de l'Aricept® donepezil

5.4.1.1. Objectifs et plan expérimental

Cette étude a consisté à évaluer l'effet du donepezil sur la distractibilité chez des patients atteints de paralysie supranucléaire progressive. La distractibilité est mise en évidence et quantifiée par un test oculomoteur (test des antisaccades) et par un test évaluant les capacités attentionnelles (attention soutenue). L'étude devait porter sur 16 patients repartis en 2 groupes ; c'est une étude en crossover, double aveugle, sans bénéfice individuel direct (Figure 18).

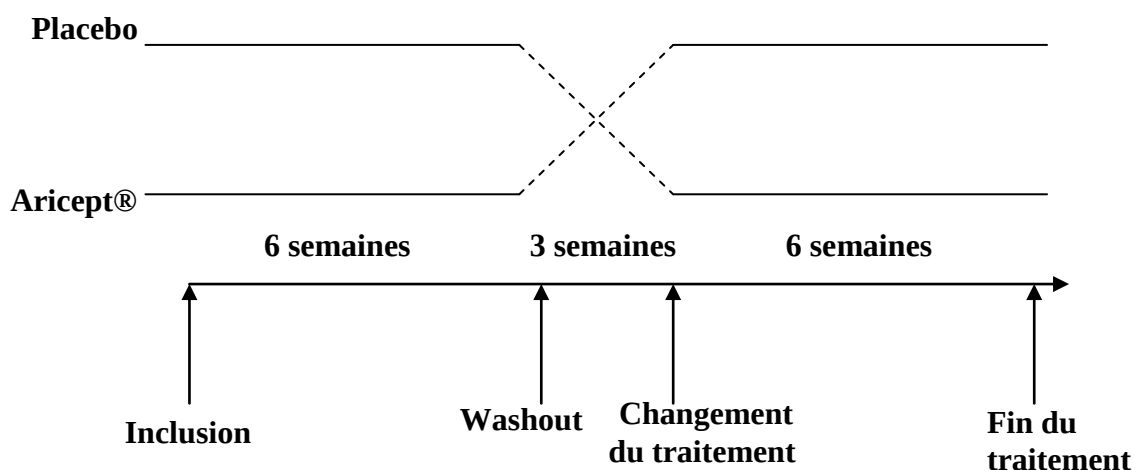


Figure 18 : Schéma récapitulatif de l'étude

5.4.1.2. Patients et méthodes

5.4.1.2.1. Sélection des personnes

a. Critères d'inclusion et de non inclusion

➤ Critères d'inclusion

- Homme ou femme > 30 ans présentant les critères diagnostic de PSP selon Litvan et coll. (1996) ;
- Syndrome akinéto-rigide (UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale) : au moins 1 des items 22 à 26 ou $31 \geq 1$;

- Durée d'évolution de la maladie < 5 ans ;
- Instabilité posturale précoce avec chutes ;
- MMS > 24 ;
- Pourcentage d'antisaccades compris entre 40 et 80% ;
- Patients ayant donné leur consentement libre et éclairé et bénéficiant du régime de sécurité sociale ;
- ECG normal.

➤ **Critères de non inclusion**

- *Liés à la pathologie*

- Maladie de Parkinson idiopathique ;
- Tremblement au repos ;
- Ataxie cérébelleuse ;
- Présence d'un des syndromes parkinsoniens atypiques suivants :
 - . Antécédent(s) de traitement prolongé par les neuroleptiques ;
 - . Syndrome pariétal (éliminer une Dégénérescence Cortico Basale) ;
 - . Atrophie Multi Systématisée ;
 - . Antécédent d'accident vasculaire cérébral (infarctus ou hémorragie) ;
- Toute autre pathologie neurologique pouvant expliquer les signes cliniques ;
- Syndrome démentiel (MMS<24).

- *Liés au donepezil*

- Dysfonctionnement sinusal, anomalies de la conduction sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire (lié à l'effet vagotonique du principe actif) ;
- Antécédents d'asthme (lié à son effet cholinomimétique) ;
- Femmes enceintes ;
- Allergie au traitement ;
- Antécédents d'ulcères gastro intestinaux ;
- Traitement anti-inflammatoire non stéroïdien.

b. Nombre de patients à inclure

Seize patients devaient être répartis en deux groupes égaux. Le premier groupe recevait le placebo puis le donepezil et le second l'inverse. Les patients sont donc leur propre témoin. Un échantillon de 16 patients permettrait d'obtenir une puissance de 95% et de détecter une différence moyenne de 7.5% (15% d'amélioration chez des sujets ayant un pourcentage d'erreurs avant traitement de 50%). On suppose un écart-type des différences de 0.07 (écart-type avant et après traitement de 0.1, corrélation des 2 mesures = 0.7).

c. Mode de recrutement

L'étude était proposée aux patients par différents cliniciens de la fédération de neurologie (Pr. Y. AGID, investigateur principal), lors de leurs consultations à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. Les patients étaient ensuite suivis par le Dr B Gaymard pendant toute la durée de l'étude.

5.4.1.2.2. Les paradigmes oculomoteurs étudiés

Nous avons utilisés deux paradigmes oculomoteurs:

- Les prosaccades (ou saccades visuellement guidées) : il s'agit d'un paradigme très simple dans lequel il faut suivre les déplacements aléatoires d'une cible sur l'écran. Ce test permet de réaliser donc des saccades réflexives entre le point central de fixation et une cible latérale (présentée pendant une seconde), tous deux de couleur verte (figure 19). Ce paradigme permet de s'assurer de l'intégrité du système oculomoteur.

- Les antisaccades : il s'agit du paradigme essentiel de cette étude.

Ce sont les mêmes conditions de stimulation que dans le paradigme des prosaccades, à l'exception du point de fixation qui est ici de couleur rouge, ce qui indique qu'il faut réaliser une antisaccade lors de l'apparition de la cible latérale verte (figure 19). Une bonne réponse impose donc l'inhibition d'une saccade visuellement guidée vers la cible latérale verte, et la production d'une saccade volontaire allant à l'opposé de la cible.

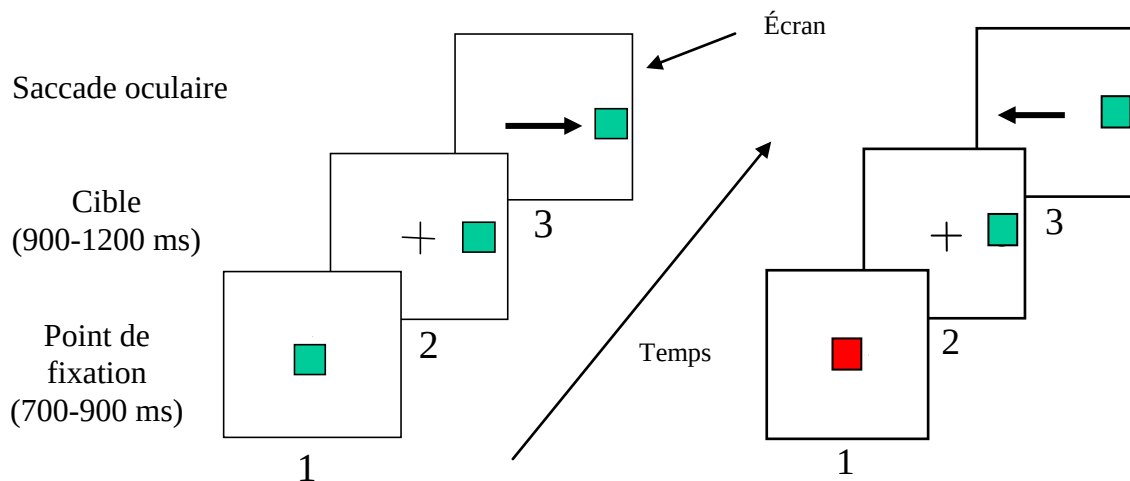


Figure 19 : A gauche, représentation d'une prosaccade. A droite, représentation d'une antisaccade. Les flèches situées au niveau du dernier écran représentent le mouvement oculaire à effectuer.

5.4.1.2.3. Administration des médicaments expérimentaux

a. Présentation

Pour cette étude en double aveugle, la forme galénique du placebo devait être identique à celle du verum. Afin de simplifier la méthode de fabrication, nous avons décidé de reconditionner les comprimés d'aricept® 5 mg dans des gélules pour trois principales raisons :

- le donepezil en poudre présente un goût amer qu'il est préférable de masquer ;
- en utilisant des comprimés déjà commercialisés, les contrôles de qualité lors de la réception et de la fabrication sont de ce fait plus rapides et moins coûteux ;
- la fabrication de comprimé de placebo identique au comprimé d'aricept® serait trop onéreuse pour le budget de cette étude.

De plus, il faut prendre en considération le fait que les patients atteints de paralysie supranucléaire progressive ont très souvent des troubles de déglutition. En coupant en deux chaque comprimé d'aricept®, puis en les introduisant par deux dans une gélule, cela permet d'utiliser à la fois des gélules de taille tout à fait acceptable, de limiter le nombre de gélules par prise et d'assurer de ce fait une meilleure observance. Ces gélules contenant l'aricept® ont été ensuite remplies de lactose, principal excipient des comprimés.

Les gélules de placebo sont de même taille et remplies uniquement de lactose.

b. Approvisionnement et dispensation

Le laboratoire EISAI nous a fourni les comprimés d'aricept® 5 mg. Le reconditionnement de ces comprimés en gélule, la fabrication des gélules de placebo ainsi que la mise en aveugle des traitements ont été réalisés au préparatoire de la Pharmacie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière en collaboration avec l'équipe du Dr Agnès BELLANGER.

Une fois les traitements préparés, ils sont conservés à la Pharmacie de l'hôpital au niveau des Essais Cliniques et ont été dispensés nominativement par un pharmacien de l'équipe du Dr Marie-Hélène FIEVET.

c. Posologie

La posologie est de 5 mg par jour pendant 10 jours puis 10 mg par jour pendant les 32 jours suivants. Si un patient présente une intolérance à la posologie de 10 mg, le médecin investigateur peut décider de diminuer la posologie à 5 mg ou d'arrêter le traitement. Les patients suivent le même schéma posologique pour le placebo, une gélule par jour pendant 10 jours puis 2 gélules par jour pendant les 32 jours suivants. Les gélules sont à avaler avec un grand verre d'eau le soir.

5.4.1.2..4. Effets indésirables et contre indications

➤ Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus souvent observés (*incidence $\geq 5\%$ et 2 fois supérieure au groupe placebo*) ont été : diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie.
- Les autres effets indésirables rapportés (*incidence $\geq 5\%$ et supérieure au groupe placebo*) ont été : céphalées, douleur, accidents, rhume, troubles abdominaux et vertiges.
- Des syncopes, des bradycardies, de rares cas de bloc sino-auriculaire, des blocs auriculo-ventriculaires et des convulsions ont été rapportés.
- Il a été rapporté de rares cas de dysfonctionnement hépatique incluant des hépatites. En cas d'hépatite d'étiologie inconnue, l'arrêt du donepezil doit être envisagé.

Il a été rapporté des cas de troubles psychiatriques incluant hallucinations, agitation et comportements agressifs, qui ont régressé lors de la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Il a été également rapporté quelques cas d'anorexie, d'ulcère gastrique et duodénal et d'hémorragie gastro-intestinale. Des symptômes extrapyramidaux ont été rarement rapportés. De faibles augmentations des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire ont été observées.

➤ **Contre indications**

- L'expérience clinique avec le donepezil est encore limitée. En conséquence, l'ensemble des interactions possibles n'est peut-être pas rapporté. La possibilité d'interactions méconnues doit être connue du prescripteur.

- Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont montré que le kétoconazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donepezil. En conséquence, ceux-ci et les autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donepezil. Dans une étude chez le volontaire sain, les concentrations moyennes en donepezil ont été augmentées de 30 % environ par le kétoconazole.

- Le donepezil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques. Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques, ou de bêta-bloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

5.4.1.2.5. Traitements interdits et autorisée au cours de l'étude

➤ **Traitements interdits au cours de l'étude**

- Stimulants :
Amphétamine (dexedrine[®]), méthylphénydate (ritaline[®]).

- Agents cholinergiques :

Bethanechol (myocholine[®], bethanechol[®]), physostigmine, pilocarpine (sauf usage local), pyridostigmine (mestinon[®]), rivastigmine (exelon[®]), galantamine (reminyl[®]), memantine (ebixa[®]), tacrine (cognex[®]).

- Anti cholinergiques :

Amantadine (symmetrel[®], mantadix[®]), cyproheptadine (périactine[®]), diphenhydramine (nautamine[®]), hydroxyzine (atarax[®]), meclozine (agyrax[®]), oxybutinine (ditropan[®], driptane[®], oxybutinine[®]), prochlorperazine (compazine[®]), promethazine (phénergan[®]), trihexyphenidyle (artane[®], parkinane[®]), trimethobenzamidine (tigan[®]), clozapine (leponex[®], clozapine[®]).

➤ **Traitements autorisés au cours de l'étude :**

- A condition que le traitement soit stable 1 mois avant l'inclusion et ne soit pas modifié pendant l'étude :

- Antiparkinsoniens :

Bromocriptine (parlodel[®]), sélégéline (déprényl[®], sélégéline[®]), levodopa (sinemet[®], modopar[®]), pergolide (celance[®]).

- Antidépresseurs :

Amitriptyline (elavil[®], laroxy[®]), doxepine (quitaxon[®]), imipramine (tofranil[®]), trimipramine (surmontil[®]).

- Anxiolytiques :

Buspirone (buspar[®]), carbamazépine (tegretol[®]), triazolam (halcion[®]), lorazepam (temesta[®]), lorazepam (equitam[®]).

- Concernant les inhibiteurs centraux de l'AcétylCholine Estérase (physostigmine, tacrine, metrifonate, galantamine, rivastigmine ou donepezil) ou la mémantine ou les anticholinergiques, les patients peuvent avoir déjà été traités par ces médicaments mais doivent les avoir arrêtés au moins 6 semaines avant le screening.

- Les patients ne doivent pas avoir été sous un autre traitement en essai clinique 1 mois avant la baseline.

- Les prescriptions ou médicaments OTC (« over the counter ») d'amines sympathomimétiques et d'antihistaminergiques sont exclus 48h avant toute visite clinique.

5.4.1.2.5. Déroulement pratique du protocole

a. Organisation

Les patients sont recrutés lors de la consultation, ils sont ensuite hospitalisés quatre demi-journées au C.I.C, le jour de l'inclusion, puis à la semaine 6, à la semaine 9, et à la semaine 15 (figure 20).

- Evaluation 1 : à l'inclusion
 - Signature du consentement
 - Evaluation clinique (UPDRS "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" III)
 - Mouvements oculaires (MOC)
 - Evaluation neuropsychologique (Batterie rapide d'évaluation « frontale » BREF)
 - Mise en place du traitement et dispensation pour 6 semaines

- Evaluation 2 : avant le washout de trois semaines
 - Evaluation clinique (UPDRS III)
 - Tolérance du traitement
 - MOC
 - Evaluation neuropsychologique (BREF)

- Evaluation 3 : à la fin du washout de trois semaines
 - Evaluation clinique (UPDRS III)
 - Dispensation du traitement pour 6 semaines
 - Tolérance du traitement
 - MOC
 - Evaluation neuropsychologique (BREF)

- Evaluation 4 : à la fin de l'étude
 - Evaluation clinique (UPDRS III).
 - Tolérance du traitement
 - MOC
 - Evaluation neuropsychologique (BREF)

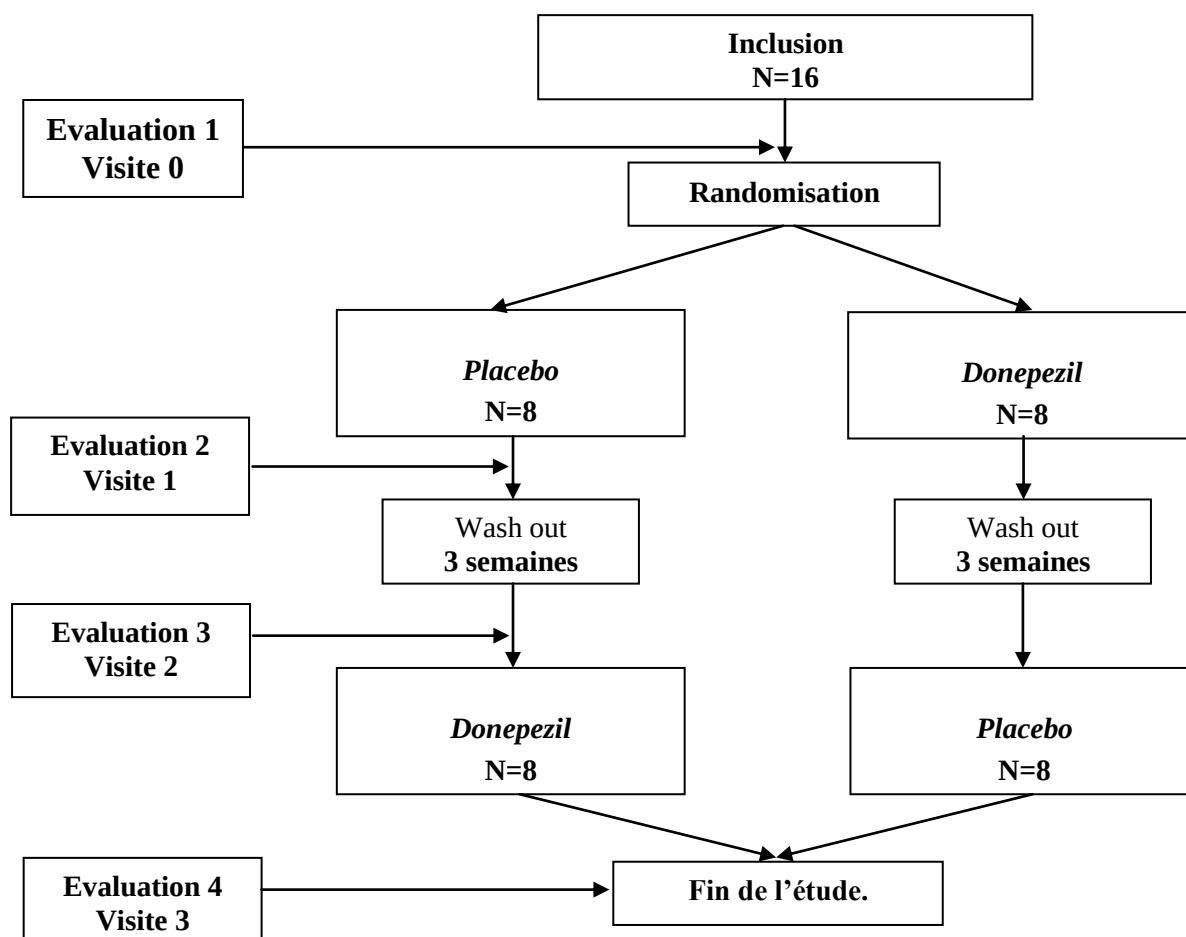


Figure 20 : Schéma récapitulatif du déroulement de l'essai clinique.

b. Description détaillée des actes pratiqués sur les patients

➤ Mouvements oculaires :

Les tests oculomoteurs ont lieu à l'INSERM U679 (Dr E. Hirsch) dans le Laboratoire d'Analyse des Mouvements Oculaires (Bâtiment de la nouvelle Pharmacie, 4^{ème} étage). L'enregistrement est réalisé par électro-oculographie (2 électrodes cutanées sont disposées sur la peau de chaque côté des yeux). Le sujet est assis dans un fauteuil d'examen, la tête appuyée contre un repose-tête assurant une bonne immobilité de la tête pendant l'examen. Les stimuli visuels sont présentés sur une rampe située 1 m. devant le sujet. Cette rampe est composée de LED rouges ou vertes qui s'allument en fonction du type de paradigme programmé. La rampe est reliée à un ordinateur qui dispose d'un programme permettant de lancer les tests à réaliser et d'enregistrer les mouvements des yeux. Deux tests sont réalisés : un premier test de prosaccades, puis celui des antisaccades. La durée totale de l'ensemble de ces tests oculomoteurs est évaluée à 40 minutes, chaque test étant répété plusieurs fois. Les paramètres

analysés sont la latence des saccades dans les deux paradigmes et le pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades.

➤ *Test neuropsychologique :*

Ce test (BREF) dure une dizaine de minutes et permet d'évaluer les performances frontales du patient. Il est réalisé au CIC par un investigateur en aveugle.

➤ *Echelle UPDRS :* L'échelle UPDRS est validée et reconnue sur le plan international. L'évaluation du handicap moteur est mise en évidence par la partie III et est réalisée au CIC par un investigateur en aveugle.

5.4.1.2.6. Critères d'évaluation

a. Critère d'efficacité

L'efficacité du traitement est évaluée par comparaison du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades sous traitement versus placebo.

b. Critère de tolérance

La tolérance du traitement est évaluée à l'interrogatoire à chaque visite, en tenant compte de l'apparition d'effets indésirables ou non.

5.4.1.2.7. Recueil et analyse des données

a. Cahier d'observation

Les données ont été recueillies pour chaque patient dans un cahier d'observation amovible par le médecin en charge du suivi. La partie évaluation est indépendante du cahier d'observation de suivi et complétée par l'évaluateur.

b. Analyse statistique

L'analyse statistique est réalisée par le Dr Sophie Tezenas du Montcel, Unité de Biostatistiques et Information Médicale, Département de Santé Publique Groupe Hospitalier Pitié-salpêtrière.

➤ Méthode analyse du « cross-over » des critères d'évaluation principal et secondaire (tableau 1)

Groupe	Période 1	Période 2
1(AB)	$\mu + \pi_1 + \tau_1$	$\mu + \pi_2 + \tau_2 + \lambda_1$
2(BA)	$\mu + \pi_1 + \tau_2$	$\mu + \pi_2 + \tau_1 + \lambda_2$

Tableau 1 : Méthode d'analyse du « cross-over » du critère d'évaluation principal ; τ_1 et τ_2 sont les effets traitement (Aricept® ou placebo), π_1 et π_2 sont les effets périodes (période 1 ou 2) et λ_1 et λ_2 sont les effets de « carry-over » = effet de traînée (id est le fait que les deux traitements n'ont pas le même effet selon la période).

Ces trois effets sont testés à l'aide d'un test de Wilcoxon avec approximation t sur :

- pour l'effet « carry-over » : (lié à l'influence individuelle du premier traitement reçu pendant la période du deuxième traitement) la somme des scores en fin de période
- pour l'effet traitement : la différence entre les scores en fin de période
- pour l'effet période : la différence entre les scores en fin de période en faisant pour chaque groupe score après traitement A - score après traitement B.

(D'après Jones et coll. 1989).

5.4.1.3. Résultats attendus

Compte tenu des résultats obtenus précédemment (Litvan et coll. 2001), les symptômes moteurs ne devaient pas être améliorés et très peu d'effets sur la cognition devaient être observés. Par contre, l'amélioration des capacités attentionnelles sous aricept® devait s'accompagner d'une réduction du score d'erreurs aux antisaccades sans modification des paramètres des saccades réflexes.

5.4.1.4. Résultats obtenus sur 9 patients

➤ Résultats

Cette étude est en cours depuis le dernier trimestre 2004. Actuellement 9 patients ont été inclus. Nous éprouvons des difficultés de recrutement lié aux critères cliniques strictes de cette étude (évolution de la maladie < 5 ans) pour une pathologie rare difficile à diagnostiquer à son début.

Pour le moment, 4 hommes et 5 femmes ont suivi l'étude, l'âge moyen à l'entrée dans l'étude était de 67.2 +/- 5.7 ans, l'évolution de la maladie était de 3.4 +/- 2.1 ans. Les premiers symptômes signes d'apparition de la maladie ont été rapportés dans le tableau 2. Compte tenu de la difficulté de recrutement, nous avons décidé de lever l'aveugle au bout de deux années d'étude. Les résultats obtenus sur le pourcentage d'erreurs, les latences des prosaccades, celles des antisaccades, la BREF et l'UPDRS sont présentées respectivement dans les tableaux 3 à 7.

1ers symptômes	NB PATIENTS
akinésie	1
chutes	3
trouble mnésique	1
trouble équilibre	5
difficultés écriture	1
troubles visuels	2
difficulté initiation marche	1

Tableau 2 : Premiers symptômes apparus décrits par les patients à l'interrogatoire.

% d'erreurs AS	Ordre des traitements reçus	PLACEBO		ARICEPT®	
		J0 (%)	J42 (%)	J0 (%)	J42 (%)
PRI PI (01)	Placebo - Aricept®	69,6	60,4	60	65,2
CAR JE (02)	Aricept® - Placebo	85,4	97,8	97,9	91,7
FIS CL (03)	Placebo - Aricept®	63	72,9	75	73,3
REL NI (04)	Placebo - Aricept®	31,9	34,3	22,9	33,1
PIN AG (05)	Placebo - Aricept®	87	88,1	83	68,1
TAN MO (06)	Placebo - Aricept®	95,7	95,7	95,8	88,9
KOL JE (07)	Aricept® - Placebo	52,1	24,4	38,3	22,2
MAR MI (08)	Aricept® - Placebo	73	89,6	63	63
COU HE (09)	Aricept® - Placebo	56,8	56,3	74,5	53,2

Tableau 3 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades.

GAP latences (prosaccades)	Ordre des traitements reçu s	PLACEBO		ARICEPT®	
		J0 (ms)	J42 (ms)	J0 (ms)	J42 (ms)
PRI PI (01)	Placebo - Aricept®	157	140	233	234
CAR JE (02)	Aricept® - Placebo	141	164	144	151
FIS CL (03)	Placebo - Aricept®	302	343	342	370
REL NI (04)	Placebo - Aricept®	296	290	255	309
PIN AG (05)	Placebo - Aricept®	177	172	166	200
TAN MO (06)	Placebo - Aricept®	185	172	172	171
KOL JE (07)	Aricept® - Placebo	150	184	163	155
MAR MI (08)	Aricept® - Placebo	221	215	209	208
COU HE (09)	Aricept® - Placebo	244	247	217	242

Tableau 4 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le les latences des prosaccades avec GAP.

AS latences (bonnes réponses)	Ordre des traitements reçu s	PLACEBO		ARICEPT®	
		J0 (ms)	J42 (ms)	J0 (ms)	J42 (ms)
PRI PI (01)	Placebo - Aricept®	268	228	368	446
CAR JE (02)	Aricept® - Placebo	286	368	336	351
FIS CL (03)	Placebo - Aricept®	550	577	625	738
REL NI (04)	Placebo - Aricept®	389	457	334	507
PIN AG (05)	Placebo - Aricept®	553	586	657	809
TAN MO (06)	Placebo - Aricept®	506	394	426	527
KOL JE (07)	Aricept® - Placebo	353	361	373	337
MAR MI (08)	Aricept® - Placebo	488	338	500	420
COU HE (09)	Aricept® - Placebo	709	620	488	607

Tableau 5 : Résultats obtenus sur 9 patients sur les latences des antisaccades correctes.

UPDRS	Ordre des traitements reçu s	PLACEBO		ARICEPT®	
		J0	J42	J0	J42
PRI PI (01)	Placebo - Aricept®	9	10	25	18
CAR JE (02)	Aricept® - Placebo	19	15	9	14
FIS CL (03)	Placebo - Aricept®	20	29	30	34
REL NI (04)	Placebo - Aricept®	15	21	15	11
PIN AG (05)	Placebo - Aricept®	20	22	18	32
TAN MO (06)	Placebo - Aricept®	15	24	27	15
KOL JE (07)	Aricept® - Placebo	20	25	19	29
MAR MI (08)	Aricept® - Placebo	7	8	6	6
COU HE (09)	Aricept® - Placebo	11	19	8	11

Tableau 6 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le score UPDR III (partie motrice).

BREF	Ordre des traitements reçus	PLACEBO		ARICEPT®	
		J0	J42	J0	J42
PRI PI (01)	Placebo - Aricept®	16	16	16	16
CAR JE (02)	Aricept® - Placebo	17	17	13	15
FIS CL (03)	Placebo - Aricept®	14	16	16	12
REL NI (04)	Placebo - Aricept®	14	13	13	19
PIN AG (05)	Placebo - Aricept®	16	15	16	17
TAN MO (06)	Placebo - Aricept®	18	15	16	16
KOL JE (07)	Aricept® - Placebo	14	15	13	14
MAR MI (08)	Aricept® - Placebo	16	17	16	16
COU HE (09)	Aricept® - Placebo	16	18	17	15

Tableau 7 : Résultats obtenus sur 9 patients sur la BREF.

➤ Analyse statistique

Un tableau résume les différents tests effectués sur le pourcentage d'erreurs dans la tâche antisaccades. Tous les résultats sont non significatifs.

	Effet « carry-over »	Effet Traitement	Effet Période
% AS	0.4162	0.15	0.7228
GAP latences	0.9055	0.4162	0.0709
AS latences	0.5573	0.0484	0.0484
BREF	0.2808	0.4780	0.7206
UPDRS	0.3540	0.9048	0.2148

Tableau 8 : Analyse statistique : Ces p-value ne sont pas corrigées pour les tests multiples. 5 critères sont étudiés. Si l'on veut corriger, ne sont significatifs que les tests pour lesquels la p-value est inférieure à 0,01 (donc aucun des tests).

5.4.2. Réactivité du modèle « kétamine »

5.4.2.1. Agents pharmacologiques utilisés pour l'étude

➤ La kétamine (ketalar®) est injectée en intra-musculaire (IM) à la dose efficace préalablement évaluée soit 0,6 mg /Kg (Condy et coll. 2005). On dilue la solution de kétamine dans du serum physiologique stérile (ampoule de 5 mL) de manière à administrer toujours le même volume soit 0,4mL.

➤ Les injections de placebo consistent à administrer en IM 0,4 mL de serum physiologique.

➤ Antipsychotique typique : Halopéridol (haldol®)

Son action antipsychotique repose essentiellement sur un effet antagoniste D2. On évaluera l'effet d'une injection d'halopéridol seule par voie IM, puis l'effet d'une injection d'halopéridol suivi (45-60 minutes après) d'une injection de kétamine.

L'haloperidol est dilué dans du serum physiologique de manière à administrer en IM des doses correspondant à 0,010 mg/kg et 0,015 mg/kg (Kumar et coll. 2002).

➤ Antipsychotique atypique : Olanzapine (zyprexa®)

Ce médicament a non seulement un effet anti-D2 mais également anti-D4 et anti-5HT2A. On utilisera l'olanzapine dont les effets secondaires sont moindres que ceux de la clozapine, selon un protocole identique à celui de l'halopéridol. Un effet plus franc sur la distractibilité que celui obtenu avec l'halopéridol serait en faveur d'un rôle prépondérant des récepteurs D4 et/ou 5HT2A.

L'olanzapine est dilué dans du serum physiologique de manière à administrer en IM les doses suivantes : 0,125 mg/kg et 0,25 mg/kg (Lidow et Goldman-Rakic 1997).

5.4.2.2. Protocoles d'injection des associations d'agents pharmacologiques

Les molécules sont testées seules selon le même protocole que celui adopté pour l'étude de dose de kétamine, mais avec une attente plus longue en fonction de la demi-vie de chaque produit entre le moment de l'injection et le premier test post-injection.

Les deux agents testés ont été administrés en cage puis l'animal est testé en chaise un certain temps après l'injection (en fonction des demi-vies des molécules). La kétamine est ensuite administrée puis les tests sont réalisés selon le protocole vu ci-dessous. (Figure 21)

Nous avons choisi de tester les agents pharmacologiques avec une dose de 0,6 mg/kg de kétamine car c'est à partir de cette dose que nous avons commencé à observer un effet franc (Condy et coll. 2005).

L'haloperidol est le premier agent pharmacologique que nous avons testé. Compte tenu des effets extrapyramidaux observés chez le macaque rhesus à 0,02 mg/kg (Kumar et coll. 2002), nous avons préféré administrer cette molécule en chaise afin de mieux suivre les effets

induits par cet agent pharmacologique. Dans ce cas uniquement (halopéridol chez le singe V), nous avons testé le singe avant et après administration de l'agent pharmacologique. Dans le but de préserver la sécurité du singe, nous avons préféré aussi tester d'abord la plus faible dose de kétamine (0,2 mg/kg). Pour toutes les autres séances d'injection le « pré test » permet d'évaluer l'effet de l'agent pharmacologique seul.

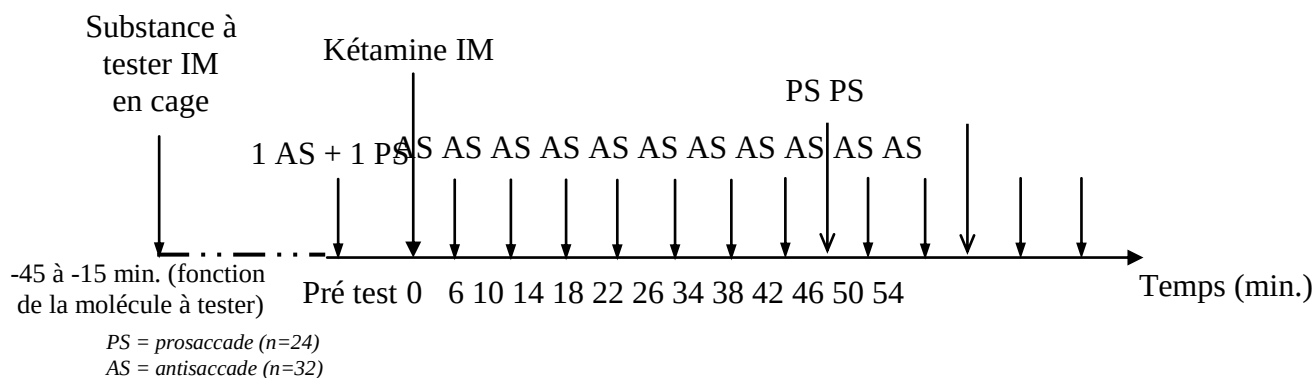


Figure 21 : Représentation en fonction du temps du déroulement d'une séance de test d'une dose de kétamine ou de serum physiologique associé à une molécule à tester.

Les résultats que nous allons présenter sont préliminaires et sont actuellement en train d'être dupliqués et/ou complétés. Nous ne présenterons que les études sur les antisaccades. Aucune molécule ne semble donner d'effet sur les prosaccades à ce stade.

5.4.2.3. Résultats

5.4.2.3.1. Halopéridol et kétamine

Chez le singe V (figures 22 et 23) : ce singe pilote a fait l'objet de plusieurs projets expérimentaux. Pour une raison éthique, nous n'avons pas voulu prolonger les investigations, c'est pourquoi les résultats présentés nécessitent d'être complétés. En effet, deux autres singes sont en expérimentation actuellement pour cette étude.

Deux doses d'halopéridol ont été testées : 0,01 mg/kg et 0,02 mg/kg. Nous n'avons pu réaliser qu'une seule injection d'halopéridol à 0,02 mg/kg : cette forte dose a « bloqué » le singe, le rendant incapable de bouger les yeux. A 0,01 mg/kg, nous n'avons pas observé d'effet majeur concernant les latences des antisaccades correctes et le pourcentage d'erreurs des antisaccades (figure 22 et 23 : pré test).

Nous avons associé cette dernière dose d'halopéridol à deux doses différentes de kétamine : 0,2 mg/kg et 0,6 mg/kg.

L'association K 0,2 mg/kg + H 0,01 mg/kg, a entraîné une augmentation du pourcentage d'erreurs des antisaccades par rapport à l'injection de K 0,2 mg/kg seule.

L'association K 0,6 mg/kg + H 0,01 mg/kg semblerait diminuer l'effet de la K 0,6 mg/kg seule. Concernant les latences des antisaccades correctes, l'association K 0,2 mg/kg ou 0,6 mg/kg + H 0,01 mg/kg, semblerait les allonger, comparé aux injections de Kétamine seule pour chaque dose.

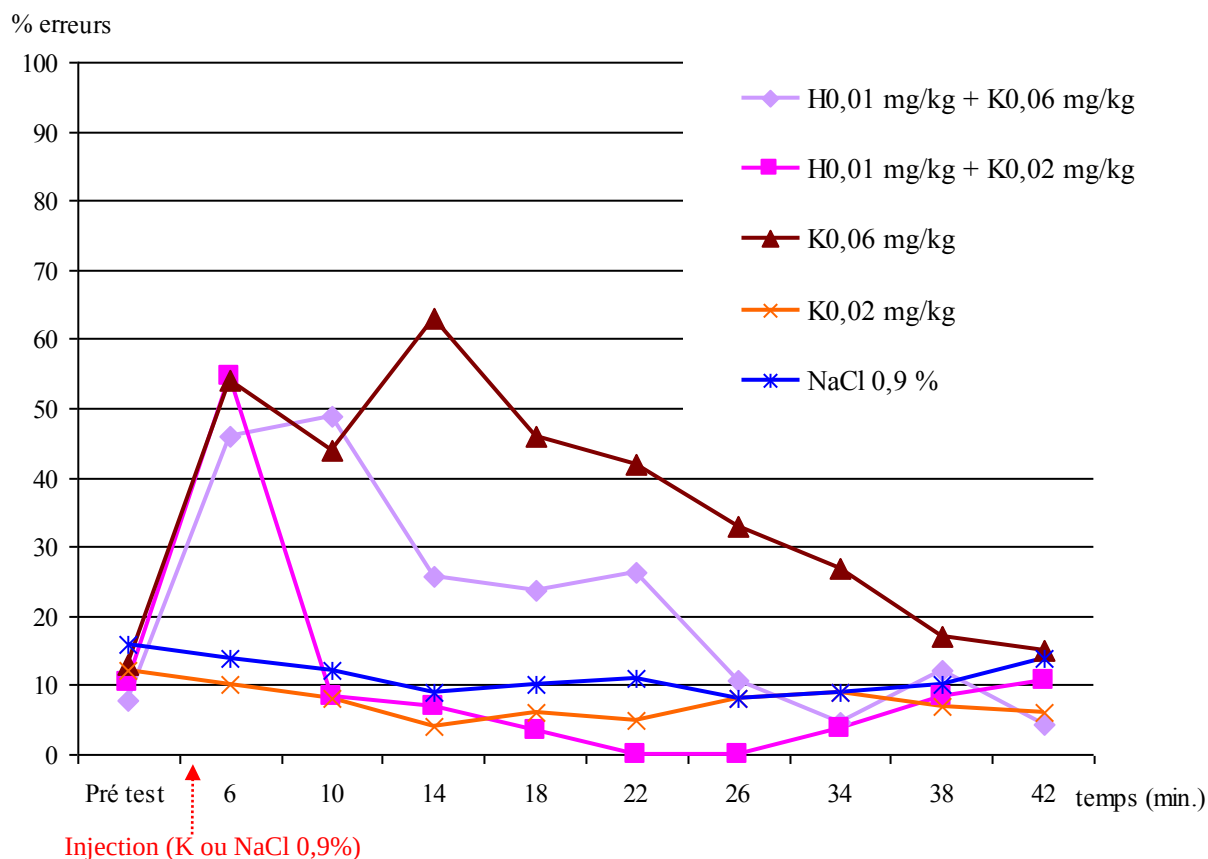


Figure 22 : Evolution du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades en fonction du temps et de la quantité de kétamine (0,2 mg/kg et 0,6 mg/kg) et d'haloperidol chez le singe V.

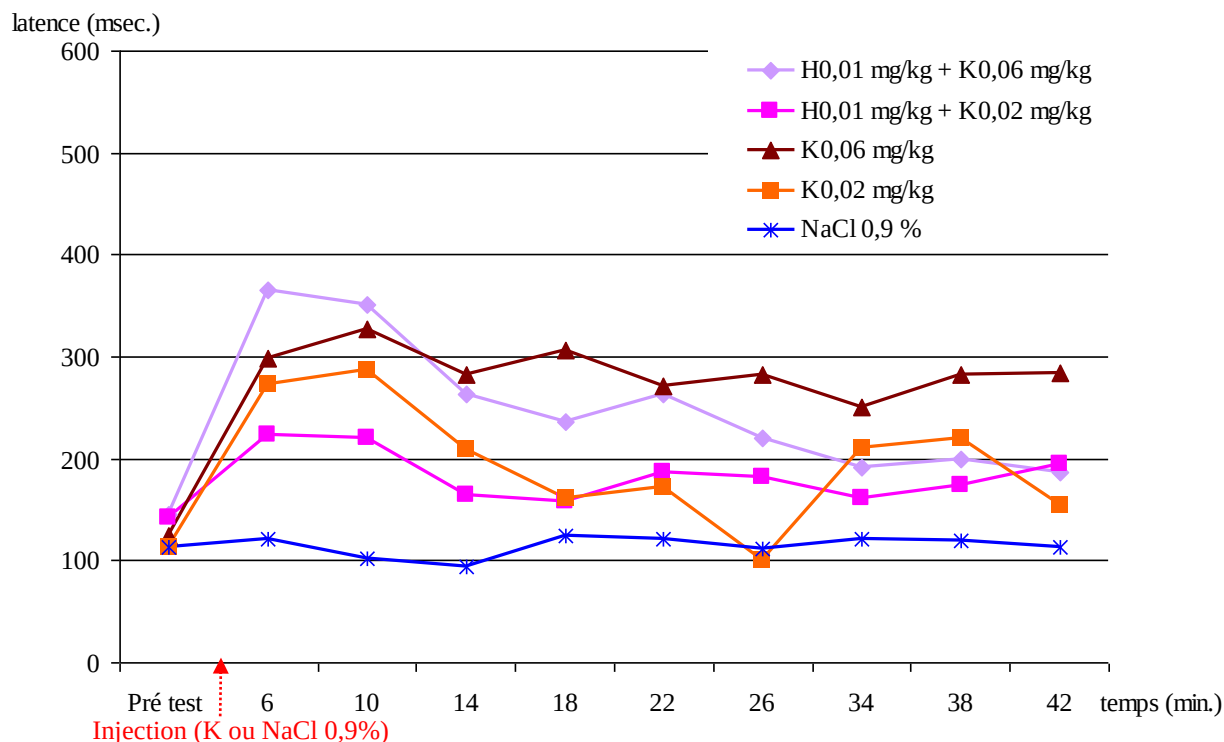


Figure 23 : Evolution des latences lorsque l'antisaccade est correcte chez le singe V après administration d'halopéridol associé à de la kétamine (0,6 mg/kg et 0,2 mg/kg).

Chez le singe K (figures 24 et 25) : deux doses différentes ont été testées, 0,015 mg/kg et 0,01 mg/kg. Ces deux doses administrées seules ne semblent affecter ni les latences ni le pourcentage d'erreurs des antisaccades.

La co-administration d'halopéridol 0,015 mg/kg et de kétamine à 0,6 mg/kg a nettement ralenti l'animal. En effet, pendant la séance d'expérimentation, le singe ne répondait pas aux paradigmes présentés, mais fixait le centre de l'écran. La séance a été arrêtée et les données ne sont pas exploitables. Un ralentissement moteur a également été observé lors son retour en cage.

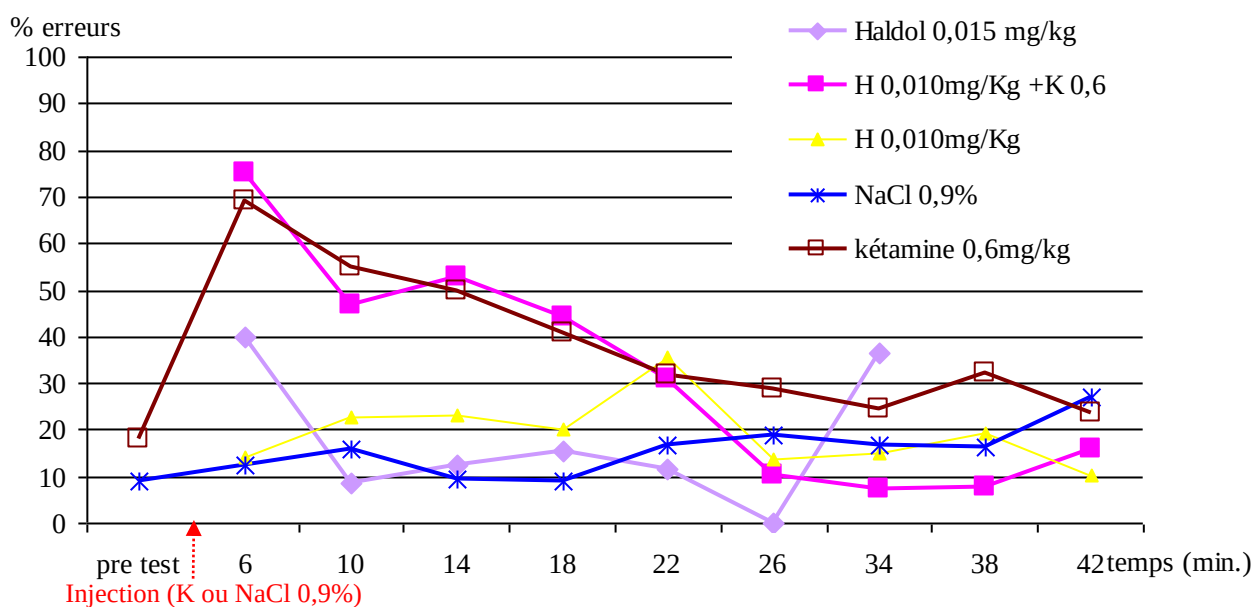


Figure 24 : Evolution du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades en fonction du temps et de la quantité de kétamine (0,2 mg/kg et 0,6 mg/kg) et d'halopéridol chez le singe K.

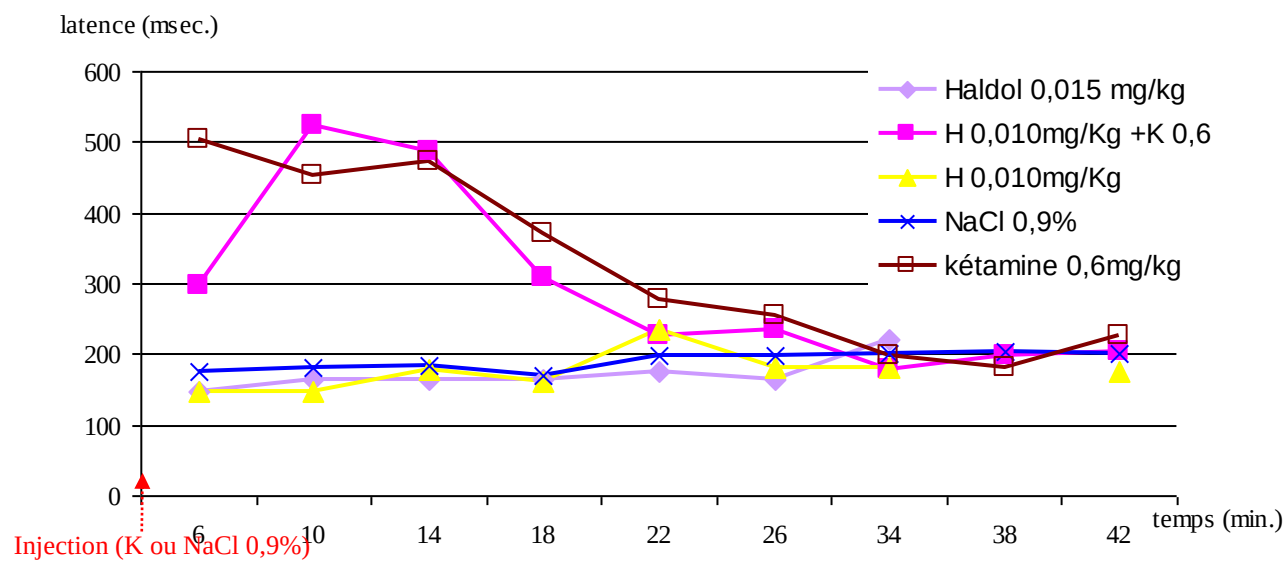


Figure 25 : Evolution des latences lorsque l'antisaccade est correcte chez le singe K après administration d'halopéridol associé à de la kétamine (0,6 mg/kg).

L'injection d'H 0,01 mg/kg seul n'a pas d'effet sur les latences et le pourcentage d'erreurs des antisaccades. Les résultats présentés dans ces deux figures ne mettent pas non plus en

évidence de différence d'effet sur les deux paramètres étudiés entre une injection de K0,6 mg/kg seule et l'association K 0,6 mg/kg + H 0,01 mg/kg.

5.4.2.3.2. Olanzapine et kétamine

L'olanzapine n'a pour l'instant été testée que chez un seul singe à 3 doses différentes : 0,125 mg/kg, 0,1875 mg/kg et 0,25 mg/kg. Pour la dose la plus forte, 0,25 mg/kg (figures 26 et 27), le singe est devenu très agité, ce qui l'empêchait par moments de réaliser le test complètement. C'est pourquoi les résultats que nous avons obtenus, notamment sur le pourcentage d'erreurs dans les antisaccades (figure 27), à cette posologie sont fluctuants.

➤ Effets sur le pourcentage d'erreurs :

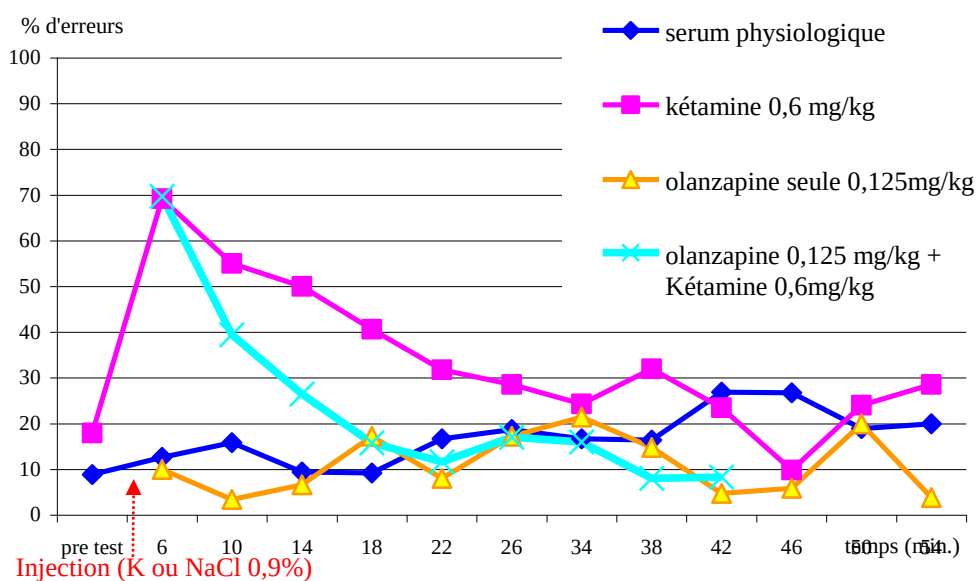


Figure 26 : Pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine 0,125 mg/kg chez le singe K.

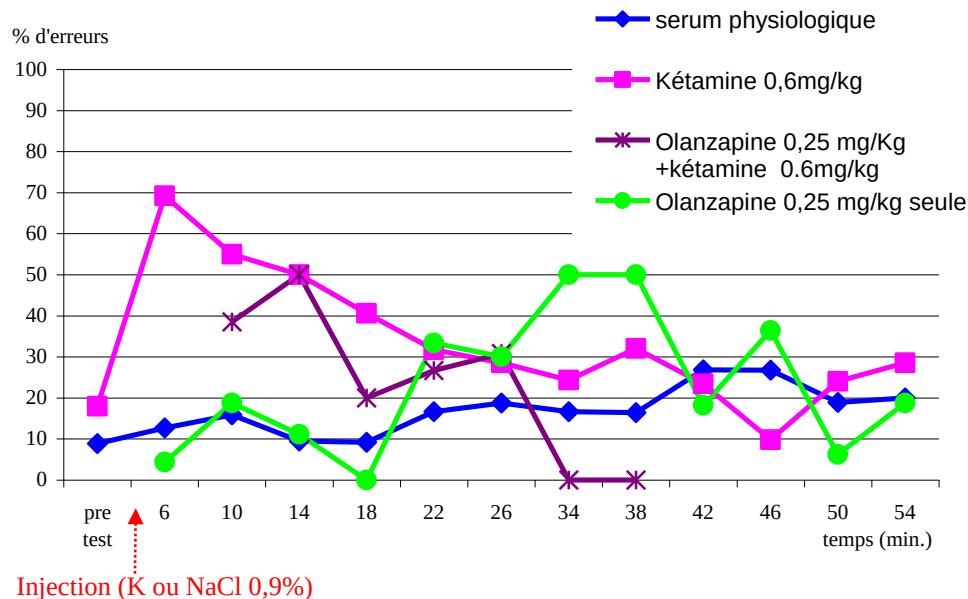


Figure 27 : Pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine 0,25 mg/kg chez le singe K.

L'administration d'olanzapine seule à 0,125 mg /kg ne semble pas affecter le pourcentage d'erreurs des antisaccades (figure 26). En observant les résultats présentés dans la figure 25, il apparaîtrait plutôt que le pourcentage d'erreurs est amélioré, notamment à t + 10, 42, 46 min. Il est intéressant de noter que lorsque l'on associe la kétamine à 0,6 mg/kg à l'olanzapine 0,125 mg/kg, l'effet négatif sur le pourcentage d'erreurs des antisaccades semble diminuer dans le temps. De plus, ce retour à la normal se fait avec un score meilleur que celui obtenu après injection de serum physiologique (à t + 34 minutes et t + 38 minutes, le singe ne fait aucune erreur).

➤ Effets sur les latences

De manière comparable à ce qui a été observé sur le pourcentage d'erreurs, les latences des antisaccades semblent revenir à une valeur proche de celles obtenues après administration de serum physiologique et plus rapidement (figure 28).

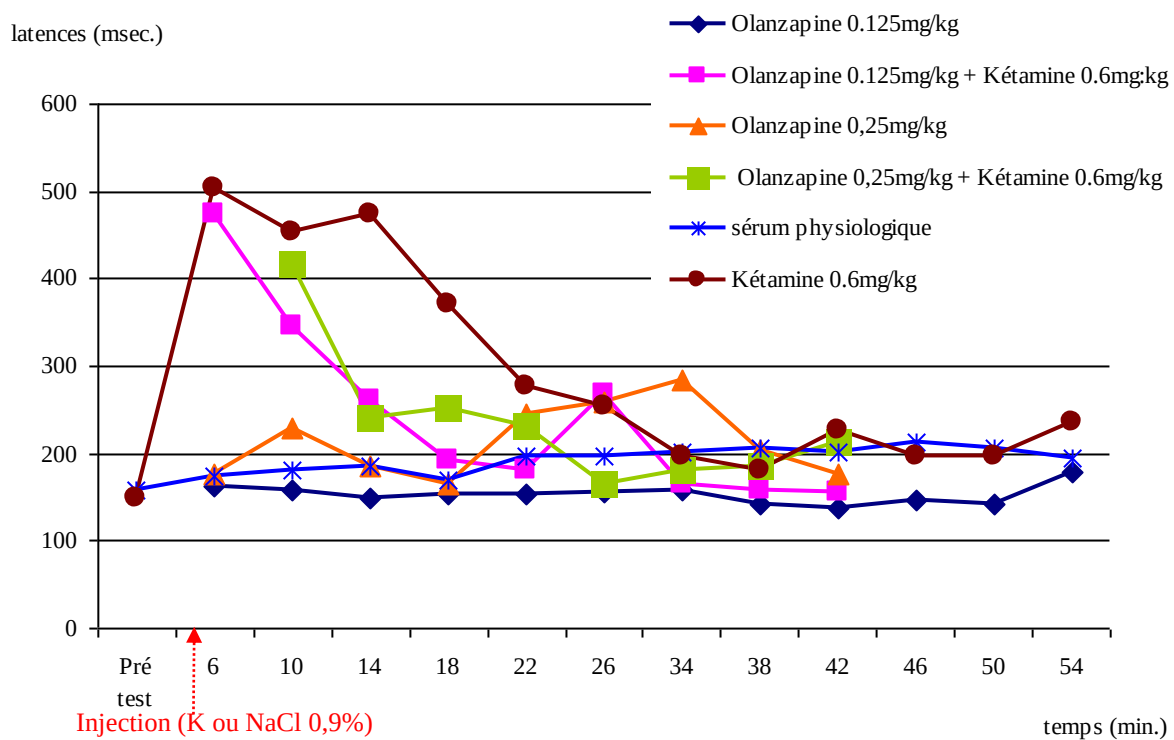


Figure 28 : Moyenne des latences (msec) des antisaccades chez le singe K en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine chez le singe K.

6 Discussion / synthèse

Nous avons bénéficié au sein de l'équipe, de l'expérience du Dr L Tremblay et du Pr J Féger pour la réalisation de l'implantation, d'électrophysiologie et de microinjections intracérébrales. Le Dr C François et le Dr J Yelnik nous ont aussi beaucoup aidé de part leur grande connaissance anatomique. L'étude des mouvements oculaires chez les patients est réalisée en routine par le Dr B Gaymard et le Dr S Rivaud Péchoux. Cependant, ni l'étude des mouvements oculaires chez le primate non humain, ni l'implantation de chambres en regard des sillons principaux n'avaient encore été réalisés au laboratoire. Il a donc fallu mettre au point ce projet. Le Dr JR Duhamel est venu collaborer et nous faire part de son expérience pour les premières chirurgies réalisées chez le primate.

Nos travaux nous ont permis :

- d'obtenir deux types différents de modèle animal de distractibilité (articles 1 et 3)
- de démontrer l'implication du CPF DL dans l'inhibition des saccades réflexives (articles 1 et 2).
- d'émettre de premières hypothèses sur les pistes pharmacologiques responsables du syndrome de distractibilité.

A l'issue de ce travail nous avons obtenu deux types de modèle animal de distractibilité : un premier fondé sur l'administration IM de doses subanesthésiques de kétamine et un second obtenu après inactivation du SP de façon réversible suite à des microinjections de muscimol à ce niveau. Nous discuterons dans un premier temps de la validité de nos modèles, les avantages et inconvénients de ces deux modèles.

Nous discuterons ensuite de l'implication du CPF DL dans la distractibilité, comment intégrer nos études par rapport aux connaissances actuelles sur le circuit neuronal mis en jeu dans l'inhibition d'un mouvement. Finalement nous discuterons sur les différentes pistes pharmacologiques étudiées.

6.1. Modèle

6.1.1. Les antisaccades : un bon modèle pour étudier le syndrome de distractibilité ?

La première question est de se demander si nous avons choisi d'étudier le bon test pour analyser ce syndrome. Certes, il est réalisable aussi bien chez l'homme que chez le singe, mais ce n'est pas le seul test qui existe. L'étude de la littérature nous montre que de nombreux autres tests permettent d'étudier les fonctions de suppression du cortex préfrontal tels que le « GO-NO GO » avec pointage ou visuel ou le « match – non match ». Ces tests sont tout aussi réalisables chez l'homme et le singe et permettent d'étudier une fonction inhibitrice. Toute une batterie de tests neuropsychologiques sont utilisés en pratique clinique pour évaluer les fonctions cognitives du lobe frontal (BREF, WISCONSIN). Cependant le test des antisaccades reste, par le calcul du pourcentage d'erreurs, le seul test permettant d'évaluer une fonction bien spécifique qu'est l'inhibition. Ce test a aussi l'avantage qu'il implique la génération d'un mouvement à l'opposé d'une cible présentée : le sujet est obligé de prêter attention aux cibles qui apparaissent et de bouger les yeux du côté opposé, il ne se contente pas d'une inhibition. Il doit être prêt à déclencher une saccade et doit maintenir son système d'attention en alerte, ce test est donc plus sensible, le niveau d'attention étant plus élevé pendant sa réalisation. De toute façon, les expériences existantes et reposant sur d'autres tests ne font que renforcer notre hypothèse (Hasegawa et coll. 2004).

Le test des antisaccades reste le seul test utilisé en pratique clinique pour réaliser le diagnostic différentiel de pathologies neurodégénératives présentant un syndrome parkinsonien (DCP – MP – PSP). C'est aussi un marqueur reconnu utilisé couramment pour le diagnostic de la schizophrénie.

Il est vrai que la réalisation de ce test en clinique, n'est possible que dans des structures disposant d'un système d'enregistrement et d'analyse des mouvements oculaires. Il restera toujours la question de l'effet de l'entraînement (surtout chez l'animal) et de la répétition du test qui en fait un test routinier presque automatique et de ce fait, de sa validation, quant à sa spécificité d'étudier le cortex préfrontal. Mais ceci reste un problème général de l'expérimentation et ce biais reste actuellement très difficile à éliminer ni dans ce test ni dans aucune autre étude comportementale d'ailleurs.

Le test des antisaccades reste donc le test qui semble pour notre étude être le plus intéressant, puisque nous avons étudié des patients PSP et que nous nous sommes fondés sur un modèle animal de schizophrénie pour réaliser notre modèle.

6.1.2. Peut-on comparer le cortex de l'homme à celui de singe ?

- Niveau comportemental

Le singe est utilisé comme modèle d'étude de nombreuses fonctions cognitives chez l'homme, notamment pour étudier l'attention du fait de la similitude de l'organisation et du fonctionnement des voies visuelles. Einhäuser et coll. (2006) ont comparé les mécanismes d'attention « covert » chez l'homme et le singe en enregistrant les mouvements oculaires pendant la visualisation libre d'image naturelle : ces deux espèces présentent des stratégies de fonctionnement similaires lorsque les stimuli attentionnels tels que le contraste, la texture ou la luminosité sont modifiés. En revanche l'attraction est plus forte chez le singe dès la moindre modification (contraste, luminosité). L'homme présente une logique inter individuelle plus forte dans la façon dont il dirige son attention (ce qui est plutôt rassurant d'ailleurs). Il existe une prédominance du « bottom up » chez le singe alors que chez l'homme c'est le « top down » qui prédomine.

- Niveau anatomique

D'un point de vue cytoarchitectural, Petrides et Pandya (1999) ont comparé le cortex préfrontal dorsolatéral chez l'homme et le singe (figure 29). Le CPFDL chez l'homme est constitué au niveau du cortex médian latéral de l'aire 9 et 46. L'aire 46 de Brodman se situe au niveau médian du gyrus frontal, l'aire 9, le long du gyrus frontal dans sa partie médiane et supérieure. L'aire 46 est séparée de l'aire 8 par une partie de l'aire 9. L'aire 46 chez le macaque touche l'aire 8, l'aire 9 étant située dans la partie supérieure du CPFDL. Une partie de l'aire 46 de Walker seulement a en réalité les mêmes caractéristiques que l'aire 46 de Brodman.

Petrides (2005) a revu la subdivision du SP chez le singe et a nommé du même nom chez le singe et chez l'homme les parties se ressemblant d'un point de vue cytoarchitectural (figure 29). Ainsi le SP se subdivise en 3 parties, dans sa partie rostrale, l'aire 9, sa partie médiane et caudale, l'A46/9 et dans sa partie très postérieure proche du sillon arqué, c'est l'aire 8 (FEF).

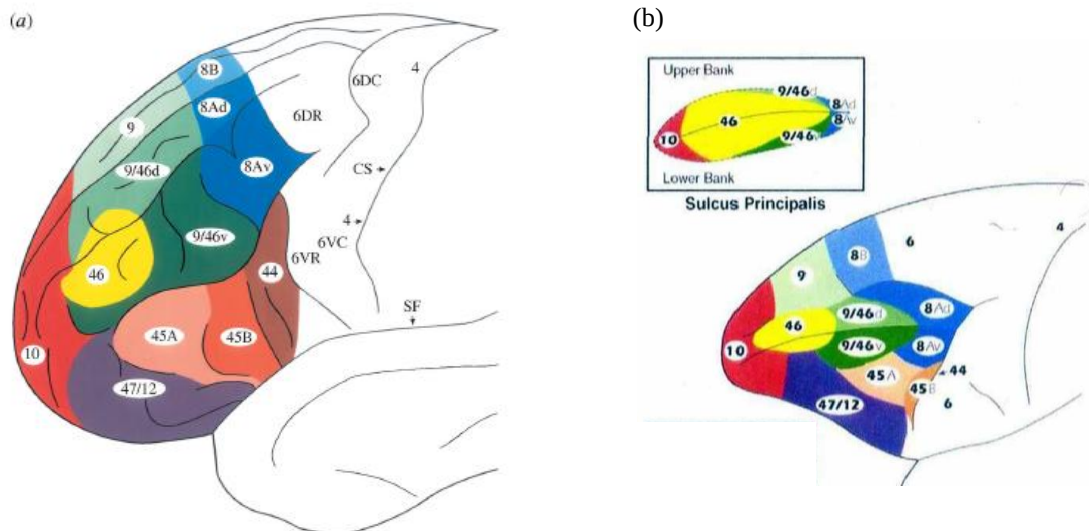


Figure 29 : Représentation cytoarchitecturale de la surface latérale du CPFDL chez l'homme (a) et le singe (b) avec une représentation du SP ouverte ; d'après Petrides et Pandya 99, 2005 - abréviations : Ai : inferior arcuate sulcus CS central sulcus SF sylvian fissure

Ces études nous permettent donc d'établir une bonne corrélation d'un point de vue anatomique entre les différentes structures qui composent le CPFDL chez le primate humain et non humain.

6.1.3. Comparaison des deux modèles pharmacologiques étudié : avantages et limites

Nous avons mis au point deux modèles pharmacologiques de distractibilité. Nous allons étudier les avantages et limites de chacun.

6.1.3.1 Modèle « muscimol »

➤ Les avantages :

La technique de microinjection a l'avantage de permettre d'inactiver une aire cérébrale précisément et d'étudier le dysfonctionnement qui en découle. Le faible volume injecté (microL) permet d'attribuer sans risque le déficit observé à l'inactivation réalisée. D'autres structures sont touchées de part leur connexion avec l'aire cérébrale cible uniquement. C'est donc la méthode appropriée pour observer précisément l'implication d'une structure cérébrale dans un mécanisme donné.

De plus, c'est une technique qui permet une inactivation réversible et l'effet de cette inactivation dure plusieurs heures (Dias et Segraves 1999).

➤ *Les limites :*

D'un point de vue méthodologique, ce modèle est lourd à mettre en place, il implique deux interventions chirurgicales longues. Les conditions d'asepsie sont de rigueur, à la fois pour les deux chirurgies mais aussi à chaque microinjection réalisée. La microinjection intracérébrale est une technique invasive. Les interventions chirurgicales rendent le primate non humain plus fragile. Cette technique est donc limitée en nombre de microinjections de part « l'effet canule » qui provoque à terme, des microlésions intracérébrales irréversibles.

La validation d'une microinjection est plus délicate dans le sens où elle ne peut pas se faire immédiatement. Deux points sont à prendre en considération : la validation de la microinjection se réalise au moment de l'expérience par l'absence de fuite de la canule avant, pendant et après la microinjection ainsi que par l'absence d'éléments biologiques en fin de séance pouvant obturer la canule. La validité de la localisation de la microinjection ne peut s'effectuer qu'en post mortem. Cependant, les prochaines interventions devraient être aidées de l'IRM au laboratoire. Du matériel d'implantation non magnétique sera alors utilisé.

Par ailleurs, les mouvements oculaires ne sont plus enregistrés par la technique des coils pour les singes actuellement en expérimentation au laboratoire. Un système infra-rouge (IRIS, Skalar) est utilisé ce qui permet de simplifier la chirurgie et la mesure car c'est un fonctionnement non magnétique. Cette technique est applicable pour les deux modèles.

6.3.1.2. Modèle « kétamine »

➤ *Les avantages :*

L'administration de kétamine à doses subanesthésiques est simple puisqu'elle se réalise par voie intra musculaire. L'effet est réversible et dure moins d'une heure. La validation de l'injection est immédiate, puisque la kétamine provoque systématiquement un « gaze evoked nystagmus ».

➤ *Les limites :*

Cette injection touche d'emblée l'ensemble des structures cérébrales à l'inverse de la microinjection. L'effet ne dure qu'une trentaine de minutes. De plus, nous avons observé un phénomène de tolérance.

Les effets obtenus ont été reproductibles pendant 8 mois pour le singe V et pendant 9 mois pour le singe K sans perte d'effet et en dépit d'une fréquence soutenue du rythme des injections. Cette durée d'étude semble donc tout à fait suffisante pour exploiter un tel modèle animal et suggère que la kétamine peut être utilisée de manière répétée en expérimentation malgré une durée d'étude longue sur une période de plusieurs mois (Shiigi et coll. 2001).

Il faut toutefois modérer cette hypothèse et tenir compte du rythme des injections. Les deux dernières injections de kétamine seule chez le singe K n'ont plus donné d'effet ou alors de durée très brève (figure 30 : environ 10 minutes d'effet sur le pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades par exemple après administration de kétamine à 1 mg/kg). D'un premier abord, nous pouvons remarquer que nous avons réalisé de manière plus soutenue et sur une plus longue période des injections de kétamine seule ou associée à une autre substance chez le singe K par rapport au singe V (tableau 9). Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le nombre d'injection moyen des deux singes. Par ailleurs, chez le singe V, il y a eu une période de 4 mois où nous n'avons pas réalisé d'injections de kétamine. Si l'on compare la période qui suit ce washout de 4 mois au rythme des injections subi par le singe K, on remarque avec étonnement que ces périodes sont tout à fait comparables pour les deux singes en terme de rythme d'injection (tableau 10). On peut supposer qu'il existerait des variabilités inter individuelles, qui permettraient d'expliquer cette différence de réponse entre les deux singes. Chaque singe aurait un seuil de tolérance différent. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'expliquer le mécanisme de tolérance mis en jeu ; les seules études discutant de ce type d'effet sont celles concernant l'usage de la kétamine par les toxicomanes qui sont obligés d'augmenter la dose qu'ils s'administrent pour maintenir l'effet recherché.

Par ailleurs, il faut noter aussi que les animaux n'ont pas subi la même méthode d'anesthésie. Le singe V a été anesthésié par du fluothane alors que le singe K par de la kétamine associée à de la xylazine. La durée de l'opération étant très longue (8 heures environ), on ne peut exclure l'hypothèse que cette forte et longue exposition à la kétamine puisse influencer sur la tolérance par la suite du singe vis-à-vis de la kétamine. Il est alors légitime de se demander pourquoi cette tolérance a mis autant de temps à apparaître ? Ce modèle a en effet ses limites concernant la persistance de l'effet dans le temps. Mais il faut aussi bien garder à l'esprit, qu'éthiquement, on ne peut que difficilement maintenir les singes en expérimentation plus longtemps, compte tenu du fait qu'ils ont d'abord eu une longue période d'apprentissage pouvant durer de 6 à 9 mois.

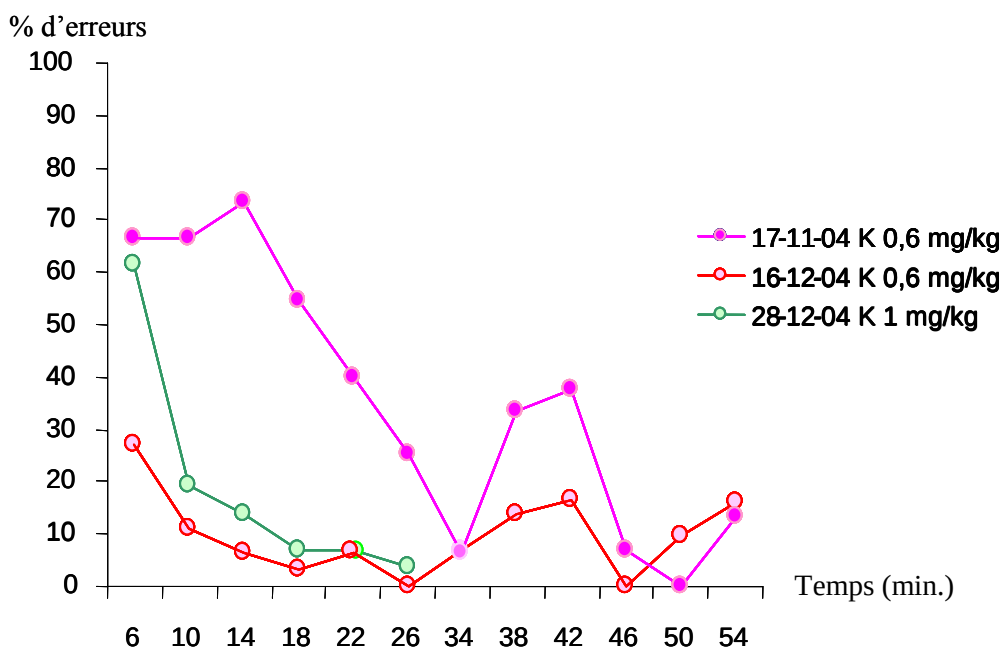


Figure 30 : Evolution de l'effet de la kétamine chez le singe K au bout de 10 mois (le mois de décembre correspond à M10 et novembre à M9).

Mois n°	Nombre d'injections de kétamine seule ou associée	
	Singe K	Singe V
M1	4	3
M2	6	2
M3	2	2
M4	3	0
M5	4	0
M6	2	0
M7	1	0
M8	4	1
M9	2	7
M10	3	4
M11		4
M12		3
M13		1
M14		5
M15		3
Nombre de mois	10	15
Nombre total d'injections	31	35
Nombre moyen (*) d'injections par mois	3,10	2,33

Tableau 9 : Nombre d'injections totale de kétamine seule ou associée chez les singes V et K en fonction du temps. (*) Comparaison test t, $p=0,279$: pas de différence significative.

Mois n°	Nombre d'injections de kétamine seule ou associée	
	Singe K	Singe V
M1	4	1
M2	6	7
M3	2	4
M4	3	4
M5	4	3
M6	2	1
M7	1	5
M8	4	3
M9	2	
M10	3	
Nombre de mois	10	8
Nombre total d'injections	31	28
Nombre moyen d'injections par mois	3,10	3,50

Tableau 10 : Comparaison du nombre d'injections de kétamine seule ou associée sur une période de rythme soutenue pour les 2 singes

6.3.1.3. Conclusion : les applications

Ces deux modèles se complètent car ils ont tous deux des domaines d'applications différents et indispensables :

- ⇒ Le modèle « kétamine » est recommandé pour la réalisation des tests pharmacologiques tels que nous avons montré dans le paragraphe 5.4.2.
- ⇒ Le modèle « muscimol » dispose d'un intérêt majeur pour l'exploration anatomique. Ce modèle permet aussi d'avoir une approche d'étude pharmacologique de cette structure, en administrant d'autres agents pharmacologiques par microinjection intracérébrale.

6.2. Synthèse

Nos travaux sont les premiers qui ont permis d'obtenir une perturbation du test des antisaccades de façon comparable à ce qui a été observé chez l'homme.

Notre étude portant sur les microinjections de muscimol intracérébrales met en évidence le rôle central du cortex préfrontal dans l'inhibition. Le fait d'avoir couplé ce travail à l'étude de l'effet sur les antisaccades de patients atteints de lésions sous corticales permet de délimiter un axe cortico colliculaire privilégié (voie directe) dans l'implication de cette inhibition. En effet, cette étude montre que les GB ne sont pas impliqués directement dans l'inhibition des saccades réflexives. Il est reconnu par ailleurs que les patients atteints de la maladie de Parkinson ne font pas d'erreurs dans la tâche antisaccade.

De plus, cet axe anatomique direct allant du CPFDL vers le pôle caudal du CS avait été mis en évidence par autoradiographie chez le primate non humain par Goldman et Nauta en 1976. L'étude anatomique d'un patient atteint d'une petite lésion localisée à gauche au niveau du colliculus inférieur et du lemnisque latéral gauche présentant une augmentation du pourcentage d'erreurs contralatérale dans les antisaccades, renforce l'hypothèse de l'implication du CPFDL dans l'inhibition : cette étude en effet, couplée à une étude anatomique chez le singe, montre que l'inhibition telle que nous l'avons définie est dans ce cas liée à une interruption de la voie cortico colliculaire (Gaymard B et coll. 2003). Johnston et Everling (2006) renforcent cette hypothèse de la voie directe entre le CPFDL et le CS par enregistrement électrophysiologique du CPFDL chez le primate non humain. Ils ont identifié des neurones du CPFDL projetant directement sur le CS par activation antidromique et ont vérifié qu'ils n'étaient pas localisés au niveau du FEF en stimulant les neurones ainsi identifiés. Ils ont ensuite enregistré l'activité de ces neurones pendant la tâche antisaccade. Ils sont les premiers à montrer par cette technique que les neurones du CPFDL projettent directement sur le CS et sont fortement impliqués dans la tâche antisaccade. Le CPFDL permet donc de moduler de façon sélective les neurones du CS dans cette tâche.

L'étude portant sur les microinjections intracérébrales de muscimol identifie une sous région du sillon principal comme responsable de l'inhibition dans nos conditions expérimentales. Cette zone se situe au niveau du tiers postérieur de sillon dans sa partie ventrale soit l'aire 9/46 d'après Petrides et Pandya (1999). La localisation ventrale est en accord avec l'étude réalisée avec des patients par Ploner et coll. en 2005.

Par ailleurs, l'équipe de Hasegawa et coll. (2004) a enregistré et identifié des neurones dans la région du pré FEF (8A) et du FEF qui seraient impliqués dans la suppression des saccades, par l'étude d'une tâche de « GO-NO GO » chez le primate non humain. Ces neurones ayant un rôle inhibiteur sur le déclenchement des saccades sont localisés dans une zone limitée, située entre le sillon principal et le FEF, alors que la zone que nous avons identifié se situe un peu plus en avant. Ceci indique qu'il existe probablement diverses sous régions topographiquement distinctes, dont les rôles ne sont pas encore bien différenciés. Il est à noter que l'étude de Hasegawa repose sur des enregistrements électrophysiologiques et non une inactivation pharmacologique. De plus, nous avons aussi observé à deux reprises un déficit bilatéral après injection de muscimol dans des sites localisés entre le FEF et l'extrémité postérieure du sillon principal, ce qui pourrait peut être correspondre à la zone décrite par l'équipe de Hasegawa.

Nos résultats nous ont surpris dans un premier temps dans la mesure où nous nous attendions à observer un effet contralatéral à l'injection. En fait, l'effet obtenu sur les antisaccades est une augmentation du pourcentage d'erreurs ipsilatéralement à l'injection. Cependant l'administration de kétamine à dose subanesthésique couplée à la microinjection de muscimol montre que les performances sont améliorées contralatéralement à la microinjection. Compte tenu du fait que le muscimol est un agoniste GABA, il est légitime d'émettre l'hypothèse que cet agoniste agit au niveau des interneurones inhibiteurs GABA de la sous région précédemment citée (voir figure 31).

De ce fait, la voie directe allant du CPF DL vers le CS serait activée. Cette voie directe entraînerait l'activation des interneurones du CS (partie caudale) qui inhiberait les neurones saccadiques du CS ipsilatéral. Or l'inhibition du CS ipsilatéral entraîne l'activation du CS contralatéral par un mécanisme d'inhibition réciproque entre les deux CS. Par conséquent, le CS contralatéral « hyper déclenche » d'où un pourcentage d'erreurs augmenté ipsilatéralement. Il en résulterait alors un effet inhibiteur du CPF DL sur le CS et donc une facilitation de la suppression de la saccade (voir figure 31). Finalement, le muscimol ne reproduit pas l'effet d'une lésion (augmentation du pourcentage d'erreurs en contralatéral). Nous ne sommes pas non plus dans les mêmes conditions qu'Everling et Johnston (2006), ils enregistrent les neurones corticaux sans perturbation pharmacologique et ces neurones enregistrés ne sont pas localisés au même niveau du CPF DL (aire 8A).

De plus, nous avons vu précédemment qu'il existe chez le schizophrène une altération du système GABAergiques, en particulier au niveau de la sous population de neurones chandeliers du CPF DL (Woo et coll. 1998 ; paragraphe 3.4.2.2.2.3). Les neurones chandeliers

permettent de réguler les efférences excitatrices des neurones pyramidaux, ce qui va dans le même sens que notre hypothèse.

Cependant, dans cette pathologie l'hypothèse centrale reste un hypofonctionnement des récepteurs glutamatergiques (NMDA). Si le modèle réalisé à partir de microinjection de muscimol nous a permis de localiser la région cérébrale qui, lorsqu'elle est perturbée serait à l'origine de ce syndrome, le modèle fondé sur l'administration IM de kétamine à dose subanesthésique semble être un excellent modèle de schizophrénie. Ce modèle permet donc de tester de façon relativement simple des molécules susceptibles d'améliorer une partie des symptômes connus chez le schizophrène notamment au niveau des troubles liés à l'attention. Les premières applications pharmacologiques de ce modèle sont détaillées dans le paragraphe suivant.

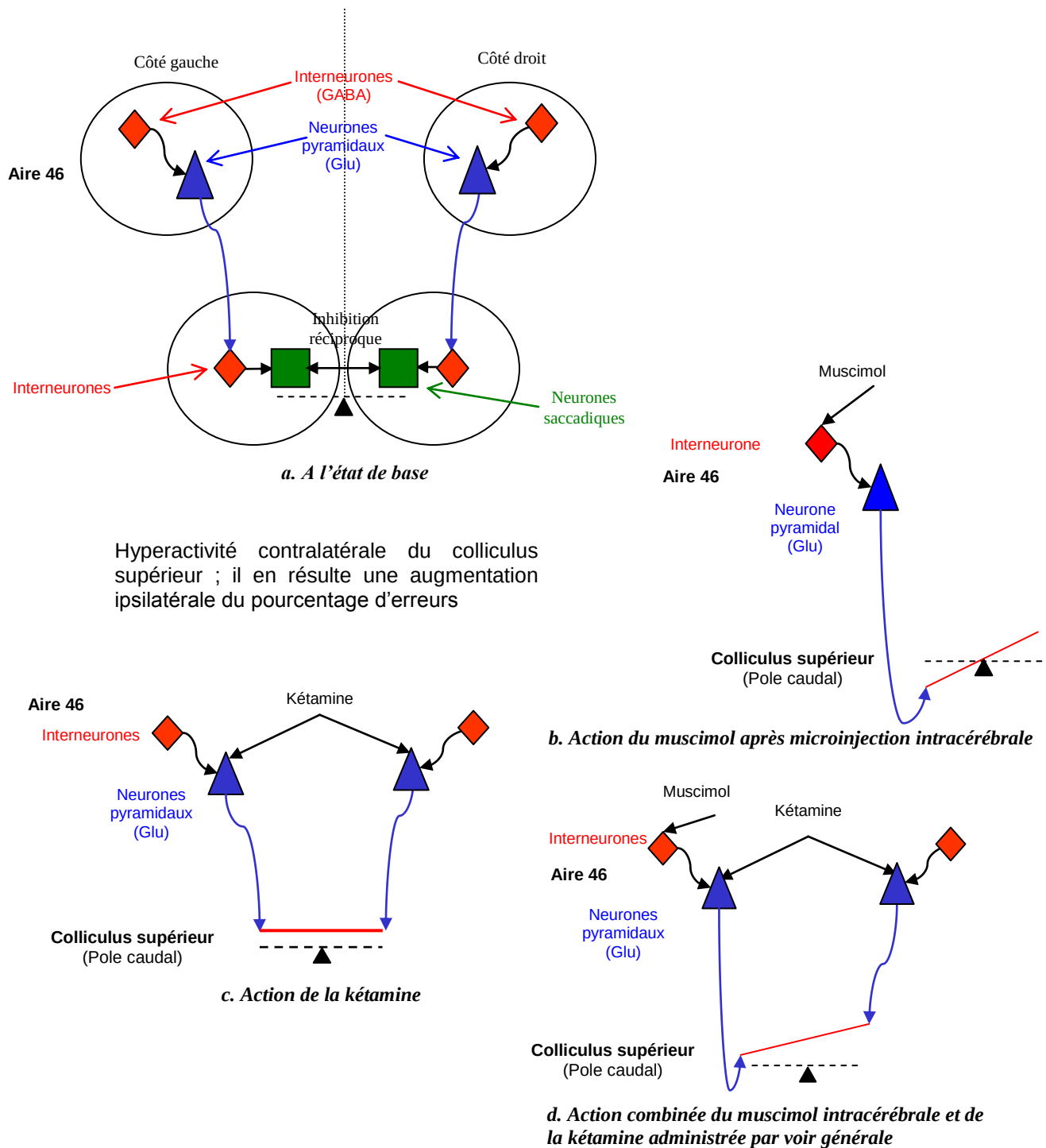


Figure 31 : Représentation schématique de l'action du muscimol et de la kétamine sur le CPF DL : proposition d'action de la voie directe CPF DL-CS. La figure a représente l'état basal. Pour simplifier les figures b à d, nous n'avons pas représenté tous les neurones impliqués au niveau du CS. La figure b représente la façon dont agirait le muscimol après microinjection unilatérale : l'inhibition des interneurons GABA entraînerait une augmentation de l'activation des neurones excitateurs glutamatergiques : les neurones pyramidaux. De ce fait il en résulte une hyperactivité contralatérale du colliculus (niveau caudal) et donc une augmentation ipsilatérale du pourcentage d'erreurs. La figure c représente l'action de la kétamine à dose subanesthésique après injection par voie IM : la kétamine par son action antiglutamatergique empêche la voie directe responsable d'exécuter l'inhibition au niveau bilatérale. La figure d représente l'action combinée du muscimol et de la kétamine : amélioration de la performance contralatérale.

6.3. Etudes pharmacologiques

Les études pharmacologiques (chez les patients PSP et le modèle « kétamine ») tentent de comprendre le fonctionnement de ce système. Nous étudierons successivement les premiers résultats obtenus par application au modèle kétamine puis ceux obtenus chez les patients traités par un inhibiteurs de l'acétylcholine estérase.

6.3.1. Neuroleptiques et kétamine

Les résultats obtenus après administration d'haloperidol associé à la kétamine sur les deux singes ne vont pas dans le même sens. Les résultats obtenus sur le singe K semblent être plus recevables, car ils ont été dupliqués. L'haloperidol ne modifie pas l'effet de la kétamine en mode aigu sur un test qui implique une perturbation du cortex préfrontal (figures 22 et 24). L'association olanzapine / kétamine montre que l'effet négatif sur le pourcentage d'erreurs des antisaccades est raccourci, comparé à une administration de kétamine seule (figure 27). Le singe retrouve un pourcentage d'erreurs comparable à celui obtenu après administration de serum physiologique, beaucoup plus rapidement et avec un score meilleur que celui obtenu après injection de serum physiologique. Il en est de même pour l'effet observé sur les latences des antisaccades (figure 28). Ces résultats suggèrent que notre modèle aurait un bon pouvoir de discrimination entre neuroleptiques typiques et atypiques. Plusieurs raisons renforcent cette idée :

a) Il existe une différence d'effet pharmacologique entre antipsychotique typique et atypique :

Nous allons présenter les différences connues entre ces deux classes d'antipsychotiques. Il est à noter cependant qu'il n'existe pas de définition précise et universelle entre antipsychotique typique et atypique. Cette classification peut être même contestée si l'on considère que les profils pharmacologiques de ces agents sont plus ou moins identiques mais avec des affinités différentes sur les systèmes pharmacologiques. Il est usuel de considérer que les antipsychotiques typiques tels que la chlorpromazine et l'haloperidol ont un effet qui repose essentiellement sur leur action antagoniste D2 alors que les antipsychotiques atypiques tels que la clozapine ou l'olanzapine ont un mécanisme d'action plus complexe, non complètement compris mais avec des effets indésirables moindres.

Toutefois, l'olanzapine est connue pour être différente de l'haloperidol :

- par son effet antidopaminergique plus cortical que sous cortical ;

- par ses effets extra dopaminergiques, notamment serotoninergiques et glutamatergiques.

L'olanzapine semble être de ce fait un meilleur candidat que l'haloperidol pour avoir un effet sur les troubles induits par la kétamine sur les antisaccades.

b) Des études ont montré que ces deux classes d'antipsychotiques induisent des effets différents sur le comportement :

De nombreuses études ont montré que l'administration d'olanzapine et/ou de clozapine permettent d'atténuer davantage les effets des antagonistes NMDA par rapport à une administration d'haloperidol. Par exemple des déficits induits par administration d'un antagoniste NMDA sur « la prepulse inhibition » (PPI) ou le comportement peuvent être atténués par administration d'olanzapine mais pas par administration d'haloperidol (Corbetta et coll. 1995 ; Bakshi et Geyer 1995 ; Babin et coll. 2006).

c) Les antipsychotiques induisent des différences d'activité cérébrale au niveau du cortex frontal :

Nous pouvons nous demander si ces antipsychotiques induisent localement au niveau du CPDL des différences d'activité cérébrale. Par exemple, une étude chez le rat a consisté à étudier l'effet de la kétamine à dose subanesthésique sur l'activation de régions cérébrales objectivées par la mesure du ¹⁴C-2-deoxyglucose (2-DG) chez des rats pré traités en chronique ou en aigu par de l'haloperidol ou de l'olanzapine. En traitement chronique, l'haloperidol ainsi que l'olanzapine diminuent l'activation induite par la kétamine sur certaines régions cérébrales, notamment au niveau du cortex préfrontal médian. Après un traitement aigu, seul l'olanzapine a bloqué l'activation cérébrale induite par la kétamine (Duncan et coll. 2003). Nos résultats préliminaires vont dans le même sens que ceux de Duncan et coll. (2003) : l'olanzapine raccourcirait dans le temps l'effet de la kétamine en traitement aigu. Ces résultats suggèrent par ailleurs que les mécanismes mis en place après administration chronique et aiguë sont différents.

De plus, l'olanzapine a une affinité sélective pour les récepteurs 5HT2 et D2 alors que l'haloperidol a une affinité prédominante pour les récepteurs D2. Nous avons vu précédemment que la résultante des effets de la kétamine serait une hyperactivité 5HT2A et D2. Ces deux arguments renforcent l'hypothèse selon laquelle le système sérotoninergique et notamment les récepteurs 5-HT2 seraient impliqués dans l'inhibition des saccades réflexives.

Notre modèle semble donc pertinent pour tester des molécules susceptibles d'agir sur les troubles de la schizophrénie : en effet notre modèle reproduit des résultats connus dans la

littérature et de plus, le déficit existant chez les patients schizophrènes dans le paradigme des antisaccades est central dans cette pathologie.

6.3.2. Acetylcholine et distractibilité

Les premiers résultats obtenus dans cette étude ne sont pas significatifs, il faudrait augmenter le nombre de patients pour confirmer ou infirmer notre hypothèse. La difficulté de recrutement a été liée à la rareté de la maladie et aux critères d'inclusions très stricts (évolution < 5 ans ; % erreurs dans les antisaccades compris entre 40 et 80). Compte tenu du fait que nous sommes en présence d'une pathologie neurodégénérative, des critères permettant de penser qu'il était encore possible de stimuler des neurones étaient indispensables pour obtenir un résultat.

Cependant l'implication de l'acétylcholine dans ce syndrome de distractibilité reste une hypothèse que l'on ne peut exclure : en effet il a été montré que le taux d'acetylcholine est augmenté au niveau du cortex préfrontal lors de l'exécution de tâches d'attention soutenue (Sarter et coll. 2001). Ce neuromédiateur étant impliqué dans les phénomènes d'attention soutenue, il pourrait participer à la production du trouble de l'attention tel que nous l'avons décrit. Cette participation pouvant se faire par des mécanismes directs ou indirects encore inconnus. Plus récemment, l'implication du système cholinergique dans une pathologie connue pour présenter un syndrome de distractibilité, le syndrome d'hyperactivité chez l'enfant (« attention deficit hyperactivity disorder » ou ADHD) a été suggérée et un traitement cholinergique pourrait être une piste permettant de réduire les symptômes de cette maladie (Rowe et Hermens, 2006).

Par ailleurs des études évaluant l'effet de la nicotine sur les antisaccades ont montré une amélioration des performances chez les patients schizophrènes notamment dans les antisaccades mais aussi chez des volontaires sains aussi bien expérimentés dans le test des antisaccades que naïfs (Larrison et coll. 2004 ; Larrison-Faucher et coll. 2004).

6.3.3. Conclusion

Nos études tentent de mieux comprendre les bases pharmacologiques de la distractibilité. Pour le moment, nous ne pouvons proposer une piste thérapeutique mais compte tenu de la complexité et de l'interaction connue des différents systèmes pharmacologiques, il est légitime de penser qu'il n'existe pas une solution thérapeutique mais plusieurs ; celles-ci sont fonction de l'origine du trouble étant donné que des pathologies complètement différentes présentent ce même symptôme. Il n'existerait donc pas un traitement unique mais plutôt un traitement spécifique, fonction de la pathologie ou une association de traitement qui permettrait de régulariser et / ou de corriger les systèmes pharmacologiques qui font défaut.

Les pathologies présentant ce syndrome de distractibilité sont en effet d'étiologie très différente : lorsque ce trouble est lié à une lésion cérébrale, la cause est une perte neuronale. Dans le cas de pathologie neurologique telle que la PSP, l'apparition de ce symptôme est liée à la dégénérescence de certains neurones. Dans ces deux cas, une piste thérapeutique serait de stimuler les neurones restants, ce qui permettrait de corriger mais non de traiter. Le traitement idéal serait de parvenir à enrayer cette dégénérescence.

Dans les pathologies psychiatriques, la distractibilité est plus liée à une dysrégulation fonctionnelle des systèmes pharmacologiques, le but est alors de rééquilibrer le / ou les circuits endommagés par un ou une association d'agents pharmacologiques. Notre étude permet d'avoir des moyens via des modèles expérimentaux d'explorer des pistes pharmacologiques pour corriger ce trouble.

7. Perspectives

La distractibilité telle que nous l'avons définie est un symptôme que l'on retrouve dans de nombreuses pathologies complètement différentes. Comme nous l'avons suggéré ci-dessus, les mécanismes responsables de ce syndrome dans la PSP et dans la schizophrénie sont sans doute totalement différents, même si la résultante du dysfonctionnement correspond à un même type de trouble du comportement.

L'essai clinique portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'aricept® sur les performances des patients PSP au niveau du lobe frontal par utilisation du test des antisaccades, ne permet pas de conclure pour le moment sur l'implication du système cholinergique dans le syndrome de distractibilité chez ces patients. Cependant, c'est une piste qu'il faut continuer à explorer, à l'aide de nos modèles animaux pharmacologiques. Il pourrait être envisagé de tester l'effet d'anticholinergiques et d'agents cholinergiques sur les antisaccades par microinjections intracérébrales. Il serait aussi intéressant d'inactiver le Noyau basalis de Meinert et de voir l'effet obtenu sur les antisaccades.

L'étude d'administration à doses subanesthésiques de kétamine chez le singe a permis de mettre en évidence un nouveau modèle animal de distractibilité. Nous avons démontré que ce modèle est reproductible. Le seul inconvénient est le phénomène de tolérance observé qui est apparu au bout de 10 mois chez l'un des deux singes. Il serait intéressant à l'avenir d'explorer ce phénomène. Cette tolérance peut être engendrée par des facteurs externes exposés plus haut, tels que le rythme d'injection, l'imprégnation pharmacologique (sensibilisation des récepteurs) (cf. paragraphe 6.3.1.2) mais aussi et sûrement lié à des facteurs internes telle que la biodisponibilité. Chez l'homme, La kétamine est métabolisée essentiellement par le foie, en particulier par la voie du cytochrome P450. Une induction enzymatique a été observée après administration répétée de kétamine. Toutefois, la tachyphylaxie n'est probablement pas expliquée seulement par l'induction enzymatique, mais aussi par un phénomène d'accoutumance. Cette tachyphylaxie peut survenir après seulement deux injections de kétamine, répétées à un faible intervalle.

Plus récemment au laboratoire, nous avons de nouveau observé ce même phénomène de tolérance à la kétamine mais cette fois d'apparition très rapide : après 6 injections de kétamine à 0.6 mg/kg sur une période de un mois et trois semaines, plus aucun effet de la kétamine sur les antisaccades n'a été observé. Le nystagmus non plus n'est pas apparu. Chez un autre singe, il a fallu pour obtenir un effet (sur les antisaccades et apparition du

nystagmus), injecter la dose de 1.2 mg/kg dès le début. Il serait de ce fait intéressant d'explorer ce phénomène : une première idée serait d'abord de doser la kétamine dans le sang et de vérifier que le pic sérique est bien obtenu. Si tel est le cas, c'est que le phénomène observé serait probablement lié à un mécanisme d'origine centrale. Si ce n'est pas le cas, c'est qu'il y aurait probablement une induction périphérique qu'il serait alors intéressant d'explorer. La compréhension de cette tolérance est capitale car elle permettrait de savoir quelle démarche suivre en cas d'apparition de ce phénomène : faut-il abandonner l'idée de continuer l'expérience sur l'animal, faut-il réaliser un long Wash out, dans ce cas, à quelle dose reprendre ? Y a-t-il un moyen qui nous permettrait de prédire l'apparition de cette tolérance (phénotype spécifique) ?

Nos études pharmacologiques préliminaires ont permis de démontrer que notre modèle est réactif, c'est-à-dire apte à mettre en évidence des effets thérapeutiques. Notre modèle semble donc être un outil performant pour tester des agents pharmacologiques susceptibles d'améliorer certains troubles de la schizophrénie. Nos résultats vont en effet dans le sens de ce qui a déjà été observé dans la littérature sur d'autres modèles, et/ou chez des patients présentant ce type de syndrome.

Nous savons qu'il n'existe actuellement pas de traitement pour corriger le syndrome de distractibilité. Ce modèle va permettre de réaliser une évaluation qualitative et quantitative de molécules susceptibles de réduire l'incidence de la distractibilité et enfin de développer à terme une thérapeutique pour corriger ce trouble. Il est à noter cependant que notre modèle d'étude tel que nous l'avons conçu teste les neuroleptiques en aigu et non en traitement chronique. Il serait intéressant de tester ces agents pharmacologiques aussi en traitement chronique sur notre modèle.

D'un point de vue pharmacologique, il reste maintenant à exploiter le modèle animal de schizophrénie et tester de nouvelles pistes pharmacologiques. Actuellement, une nouvelle piste pharmacologique pour traiter la schizophrénie est à l'étude : en effet, l'équipe de Sokoloff et coll. . (1990) a mis en évidence une implication des récepteurs dopaminergiques de sous type D3 dans la symptomatologie de la schizophrénie, en particulier concernant les symptômes positifs. (Sokoloff et coll. 1990). Cette évaluation a d'ailleurs commencé dans notre laboratoire et fait l'objet d'un MASTER 2^{ème} année de recherche par Ramata DIALLO. L'effet d'un antagoniste préférentiel des récepteurs D3 versus D2 a été étudié sur notre modèle kétamine en comparant ses effets aux études présentées précédemment avec l'olanzapine. Ce nouvel agent pharmacologique semblerait montrer une efficacité supérieure

en fonction de la dose comparé à l'olanzapine sur la diminution du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades.

Notre étude permet aussi de démontrer l'implication du CPFDL dans l'inhibition réflexive. C'est la première étude qui a permis de perturber les antisaccades chez le primate et ceci par deux techniques différentes (muscimol et kétamine). Par ailleurs, c'est aussi la première étude d'antisaccades réalisée chez le singe cercopithèque.

Ces résultats sont également les premiers à mettre en évidence le rôle de l'aire 46 dans l'inhibition des saccades réflexes chez le singe. Ces deux modèles ouvrent la porte vers de nombreuses études telles que l'investigation de nouvelles pistes pharmacologiques comme nous l'avons vu ci-dessus, mais aussi telles que l'exploration des fonctions cognitives du CPFDL. Le modèle « muscimol » permet d'étudier l'implication d'autres agents pharmacologiques au niveau intra cérébral. Il serait notamment intéressant d'évaluer l'effet d'un agoniste GABA de type B ou encore d'un agoniste dopaminergique D3. L'étude de certaines classes pharmacologiques de neurotransmetteurs par ce modèle de microinjection permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous jacents (voie glutamatergique, voie noradrénergique, voie sérotoninergique). Le couplage de nos deux méthodes mériterait aussi d'être développé et permettrait d'évaluer le rôle prépondérant d'une voie par rapport à une autre.

Il serait intéressant d'associer d'autres tests notamment oculomoteurs tels que les saccades mémorisées, afin de déterminer après inactivation du CPFDL par le muscimol si les fonctions inhibitrices et les fonctions mnésiques du cortex préfrontal peuvent être dissociées.

La poursuite des microinjections intracérébrales dans d'autres structures cérébrales telles que le CEF et le SEF permettrait de mieux comprendre les implications respectives de ces différentes structures cérébrales dans le syndrome de distractibilité. Il serait tout aussi intéressant de tenter d'explorer la technique de double microinjection (sur les mêmes structures ipsi et contralatérales ou encore sur des structures différentes) pour mieux comprendre la part prépondérante de chaque structure.

Un autre projet de recherche serait de mettre au point un modèle de distractibilité par lésions irréversibles du CPFDL (à l'aide d'acide iboténique par exemple). Ce qui nous permettrait de renforcer tout d'abord l'hypothèse que nous avons développée sur l'effet ipsilatéral que nous avons obtenu avec le muscimol. Une lésion devrait engendrer un effet contralatéral. Ce serait l'étude qui confirmerait que le modèle muscimol n'est pas à comparer avec les études post

lésionnelles. De ce projet de lésion irréversible en découlerait plusieurs études : l'étude des mécanismes de récupération post lésionnel, celle de l'implication de la structure équivalente contralatérale lorsque la lésion irréversible est unilatérale ou encore l'implication des structures adjacentes après lésion bi ou unilatérale.

Nous voyons que ces deux modèles sont le point de départ de nombreux projets scientifiques qui sont tous très intéressants et couvriraient des domaines bien différents. Dans ces perspectives, il reste encore à envisager la possibilité d'associer d'autres techniques existantes ou à venir aussi bien anatomiques qu'électrophysiologiques ou encore d'imagerie afin d'améliorer notre technique utilisée jusqu'à présent. Par exemple, il est actuellement envisagé dans le laboratoire de réaliser une IRM cérébrale pour préparer la localisation des futures microinjections. Cette technique permettra d'ôter un des inconvénients majeurs de notre modèle qui est d'avoir une idée de la localisation de la microinjection uniquement en post mortem. Tous ces projets convergent vers un seul objectif : celui de mieux comprendre les mécanismes permettant de réaliser des actions de routine dans notre vie de tous les jours (lire un livre, conduire une automobile...) afin de pouvoir améliorer la qualité de vie de nombreux patients qui malheureusement ne sont plus capables d'effectuer ces tâches quotidiennes lorsqu'ils sont atteints du syndrome de distractibilité.

8. Bibliographie

- Abel KM, Allin MP, Hemsley DR, Geyer MA (2003) Low dose kétamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology* 44:729-737.
- Aghajanian GK, Marek GJ (2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 31:302-312.
- Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigala SB, Hagman JO, Sandman CA (1993) Altered of nicotinamide-adenine dinucléotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development *Arch Gen Psychiatry* 50 :169-177.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu.Rev.Neurosci.* 9:357-81.:357-381.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 7 (13), 266–271.
- Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J. (2004) Primate antisaccade. II. Supplementary eye field neuronal activity predicts correct performance. *J Neurophysiol.* 91, 1672-1689.
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, et al (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 49:943-958.
- Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, Krystal JH (2000) Attenuation of the neuropsychiatric effects of kétamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch GenPsychiatry* 57:270-276.
- Aubrun F, Paqueron X, Riou B (2000) Kétamine Conférences d'actualisation, p. 279-291. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR.
- Avila MT, Weiler MA, Lahti AC, Tamminga CA, Thaker GK (2002) Effects of kétamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1490-1496.
- Babin SL, Wassef AA, Sereno AB (2006) The effects of Haldol, Zyprexa, and Abilify on reflexive and voluntary eye movement ; Poster SFN octobre 48.26/I11.
- Bakshi VP and Geyer MA (1995) Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* 122:198–201.
- Becker A, Peters B, Schroeder H, Mann T, Huether G, Grecksch G (2003) Kétamine-induced changes in rat behaviour: a possible model of schizophrenia *Progress in Neuro-Psychopharmacology & biological psychiatry* 27, 687-700.

- Bernstein, HG, Becker A, Keilhoff G, Spiller C, Gorzyca A, Braunewell KH, Greksch G, (2003) Brain region-specific changes in the expression of calcium sensor proteins after repeated applications of kétamine to rats *Neurosci. Lett.* 339, 95-98.
- Bird ED, Spokes EG, Iversen LL (1979) Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain.* Jun;102(2):347-60.
- Blin J, Mazetti P, Mazoyer B, Rivaud S, Ben Ayed S, Malapani C, Pillon B, Agid Y. (1995) Does the enhancement of cholinergic neurotransmission influence brain glucose kinetics and clinical symptomatology in progressive supranuclearpalsy ? *Brain.* Dec; 118(Pt6):1485-95.
- Boch RA & Goldberg ME (1989) Participation of prefrontal neurons in the preparation of visually guided eye movements in the rhesus monkey; *J Neurophysiol*, 61: 1064-1084.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 156:234-258.
- Braun D, Weber H, Mergner T, Schulte-Monting J (1992) Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 115:1359-1386.
- Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D (1997) Association of kétamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 154:805-811.
- Broerse A, Crawford TJ, Boer JA (2001) Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements : a selective overview *Neuropsychologia* 39:742-756.
- Bunney WE, Bunney BG (2000): Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31:138-146.
- Burman DD & Bruce CJ (1997) Suppression of task-related saccades by electrical stimulation in the primate's frontal eye field; *J Neurophysiol*, 77:2252-2267.
- Burke JG & Reveley MA (2002) Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:449-454.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 287, 422-445.
- Condy C, Rivaud-Péchoux S, Ostendorf F, Ploner CJ and Gaymard B (2004) Neural substrate of antisaccades: role of subcortical structures. *Neurology*;63(9):1571-1578.
- Condy C, Wattiez N, Rivaud-Pechoux S, Gaymard B (2005) Kétamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys. *Biol Psychiatry.* Feb15;57(4):366-372.

- Corbett R, Camacho F, Woods AT, Kerman LL, Fishkin RJ, Brooks K, and Dunn RW (1995) Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology* 120:67–74.
- Corbetta M (1998) Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems ? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95: 831-838.
- Corbetta M and Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain *Nature Neuroscience* March(3)201-215.
- Crawford TJ, T. Sharma T, B.K. Puri BK, Murray RM, Berridge DM, and Lewis SW (1998) Saccadic Eye Movements in Families Multiply Affected With Schizophrenia: The Maudsley Family Study. *Am J Psychiatry* 155:12, December.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 13:281-285.
- De Paulis (2001) M-100907 (Aventis) *Curr Opin Investig Drugs* ;2 :123-132.
- De Souza JFX, Menon RS, Everling S (2003) Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in human investigated with event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology* 89, 1016–1023.
- Dias EC & Segraves MA (1999) Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades; *J Neurophysiol*, 81: 2191-2214.
- Dorris MC, Munoz DP.(1998) Saccadic probability influences motor preparation signals and time to saccadic initiation *J Neurosci.*; 18(17):7015-26.
- Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN, Libermann JA (1999) Comparison of brain metabolic activity patterns induced by ketamine, MK-801 and amphetamine in rats : support for NMDA receptor involvement in responses to subanesthetic doses of ketamine *Brain res* 843:171-183.
- Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN, Libermann JA (2000) Comparison of the effects of clozapine, risperidone and olanzapine on ketamine-induced alterations in regional brain metabolism *JPET* 293:8-14.
- Duncan GE, Miyamoto S, Leipzig JN, Libermann JA (2003) chronic administration of haloperidol and Olanzapine attenuates ketamine-induced brain metabolic activation *JPET* 305:999-1005.
- Dursen SM, Burke JG, Reveley MA (2000a) Antisaccade eye movement abnormalities in Tourette syndrome: evidence for cortico-striatal network dysfunction ? *J Psychopharmacol*; 14:37-39.
- Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ (2000): Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 83:1733-1750.

- Durstewitz D, Seamans JK (2002): The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Netw* 15:561-572.
- Ellison G (1995) the N-methyl-D-aspartate antagonists phencyclidine, kétamine and dizocilpine as both behaviorl and antomical models of dementias *Brain Res. Brain res Rev.* 20, 250-267.
- Everling S, Dorris MC, Klein RM, Munoz DP (1999) Role of primate superior colliculus in preparation and execution of anti-saccades and pro-saccades. *J Neurosci* 19:2740-2754.
- Everling S, Munoz DP (2000) Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *J Neurosci.* 20, 387-400.
- Everling S & Johnston K (2006) Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends tasks selective signals directly to the superior colliculus. *J Neurosci* 26(48):12471-12476.
- Freedman R, Coon H, Miles-Worseley M (1997) Linkage of a neurophysoplogical deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:587-592.
- Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C (1993). Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences *Ann Neurol.* Sep;34 (3):404-6.
- Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1998): Cortical control of saccades. *Exp Brain Res* 123:159-163.
- Gaymard B, Francois C, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pechoux S. (2003) A direct prefrontotectal tract against distractibility in the human brain. *Ann Neurol.* Apr;53(4):542-5.
- Gaymard B, Condy C, Wattiez N, Rivaud-Péchoux S (2003): Anatomy and pharmacology of antisaccades in monkeys. *Soc Neurosci Abstr* 72.18.
- Godaux E, Cheron G, Mettens P (1990) Kétamine induces failure of the oculomotor neural integrator in the cat. *Neurosci Lett* 116:162-167.
- Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE 1997, Weinberger DR (1997) Auditory working memory and Winconsin Card Soting Test performance in schizophrenia *Arch. Gen. Psychiatry* 54:159-165.
- Goldman P.S. & Nauta W.J. (1976). Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey; *Brain Res*, 116: 145-149.
- Goldman Rakic P (1999) The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia *Biol Psychiatry*; 46:650-651.
- Gooding DC (1999): Antisaccade task performance in questionnaire-identified schizotypes. *Schizophr Res* 35:157-166.

- Gottlieb JP, Kusunoki M, et Goldberg ME (1998) The representation of visual salience in monkey parietal cortex; *Nature*, 391: 481-484.
- Gottlieb J & Goldberg ME (1999) Activity of neurons in the lateral intraparietal area of the monkey during an antisaccade task; *Nat Neurosci*, 2: 906-912.
- Guittton D, Buchtel HA, et Douglas RM (1985) Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades; *Exp Brain Res*, 58: 455-472.
- Halliday GM, Hardman CD, Cordato NJ, Hely MA, Morris JG (2000) A role for the substantia nigra pars reticulata in the gaze palsy of progressive supranuclear palsy *Brain*. Apr;123 (Pt 4):724-32.
- Hanes DP, Patterson WF, et Schall JD (1998) Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity; *J Neurophysiol*, 79: 817-834.
- Hasegawa RP, Peterson BW, Goldberg ME (2004) Prefrontal neurons coding suppression of specific saccades *Neuron*. 43 : 415-425.
- Hikosaka O and Wurtz RH (1985) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in the monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 53:266–291.
- Hikosaka O and Wurtz RH (1985) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J Neurophysiol* 53: 292–308.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989) functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J. Neurophysiol*; 61:780-798.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol rev*; 80:953-978.
- Himmelheber et coll. *Cognitive Brain Research* (2000) Increase in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Cognitive Brain Research* 9:313-325.
- Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA (2001): Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂(15)O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology* 25:165-172.
- Holt DJ, Hermann MM, Hyde TM, Kleinman JE, Sinton CM, German DC, Hersch LB, Graybiel AM, Saper CB (1999) evidence for a deficit in cholinergic interneurons in the striatum in schizophrenia *neuroscience*;94(1):21-31.
- Hutton SB, Huddy V, Barnes TR, Robbins TW, Crawford TJ, Kennard C, Joyce EM (2004) relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004 56:553-559.

- Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B (2004) NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8467-8472.
- Javoy-Agid F (1994) Cholinergic and peptidergic systems in PSP. *J Neural Transm Suppl.*;42:205-218. Review.
- Jones B, Kenward MG (1989) The 2 x 2 cross-over trial with continuous data. In: Jones B, Kenward MG, eds. *Design and Analysis of cross-over trials*. London: Chapman & Hall ; 16-88.
- Kalkman HO (2002) Antischizophrenic activity independent of dopamine D2 blockade. *Expert Opin Ther Targets* 6:571-582.
- Karoumi B, Ventre-Dominey J, Vighetto A, Dalery J, d'Amato T (1998) Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 77:9-19.
- Klein C, Foerster F (2001) Development of prosaccade and antisaccade task performance in participants aged 6 to 26 years *Psychophysiology*. Mar; 38(2):179-89
- Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL. (1999) Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol (Amst)*. Apr;101(2-3):159-178. Review.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonis, kétamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch gen Psychiatry*. Mar;51(3):199-214
- Krystal JH, Karper LP, Bennett A, D'Souza DC, Abi-Dargham A, Morrissey K, (1998) Interactive effects of subanesthetic kétamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 135:213-229.
- Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, Belger A, Karper LP, D'Souza DC (2000) Dissociation of kétamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry* 47:137-143.
- Kumar R, Palit G, Dhawan B (2002) Comparative behavioural effects of typical and atypical antipsychotic drugs in rhesus monkey *Eur J of Pharmacol*. 462:133-138
- Lahti AC, koffel B, LaPorte D, Tamminga CA (1995) Subanesthetic doses of kétamine stimulate psychosis in schizophrenia *Neuropsychopharmacology* vol 13 N0 1.
- Larrison AL, Briand KA, Sereno AB (2004) Nicotine improves antisaccade task performance without affecting prosaccades. *Hum Psychopharmacol*. Aug;19(6):409-19.
- Larrison-Faucher AL, Matorin AA, Sereno AB (2004) Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. May ; 28 (3):505-16.

- Le Vasseur AL, Flanagan JR, Riopelle RJ, DP Munoz (2001) Control of volitional and reflexive saccades in Tourette's syndrome *Brain* 124, 2045-2058.
- Lynch JC, McLaren JW (1989) Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parietooccipital cortex in monkeys. *J Neurophysiol.* Jan;61(1):74-90.
- Lidow MS and Goldman-Rakic PS (1997) Differential Regulation of D2 and D4 Dopamine Receptor mRNAs in the Primate Cerebral Cortex vs. Neostriatum: Effects of Chronic Treatment with Typical and Atypical Antipsychotic Drugs *JPET* 1283:939–946.
- Lisman JE, Fellous JM, Wang XJ. (1998) A role for NMDA-receptor channels in working memory. *Nat Neurosci.* 1998 Aug ; 1 (4) : 273-275.
- Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. (2001) Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 14;57(3):467-473.
- McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG. (1994) Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Aug 30;91(18):8690-8694.
- McDowell JE, Brown GG, Paulus M, Martinez A, Stewart SE, Dubowitz DJ, Braff DL (2002) Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 51:216-223.
- Maruff P, Danckert J, Pantelis C, Currie J (1998): Saccadic and attentional abnormalities in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 28:1091-1100.
- Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T (2004) Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res.*;131(2):147-55.
- Matthews A, Flohr H, Everling S. (2002) Cortical activation associated with midtrial change of instruction in a saccade task. *Exp Brain Res.* 143, 488-498.
- Mechri A, Saoud M, Khiari G, d'Amato T, Dalery J, Gaha L (2001) Glutaminergic hypothesis of schizophrenia: clinical research studies with kétamine. *Encéphale* 27:53-59.
- Merriam EP, Colby CL, Thulborn KR, Luna B, Olson CR, Sweeney JA (2001) Stimulus-response incompatibility activates cortex proximate to three eye fields. *Neuroimage* 13, 794–800.
- Mettens P, Godaux E, Cheron G (1990) Effects of kétamine on ocular movements of the cat. *J Vestib Res* 1:325-338.
- Midleton FA Strick PL (2001) Cerebellar projections to the préfrontal cortex of the primate. *J. Neurosci*;21:700-712.

- Midleton FA, Strick PL (2002) Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of primate. *Cereb Cortex*;12:926-935.
- Mihailescu S, Drucker-Colin R (2000) nicotinic, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders *Arch med Res Mar-Apr*;31(2):131-144.
- Milea D, Lehericy S, Rivaud-Pechoux S, Duffau H, Lobel E, Capelle L, Marsault C, Berthoz A, Pierrot-Deseilligny C (2003) Antisaccade deficit after anterior cingulate cortex resection. *Neuroreport* 14, 283-287.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, and Daly D (1997) Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Kétamine: A Novel Step in the Pathway from NMDA Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, April 15, , 17(8):2921–2927.
- Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV (2004) Acute effects of kétamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 29:208-218.
- Mort DJ, Mannan SK, Hodgson TL, Anderson E, Husain M et Kennard C (2000) An event-related fMRI study contrasting exogenous and endogenous saccades in humans;. Society of Neuroscience's annual meeting.
- Mort DJ, Perry RJ, Mannan SK, Hodgson TL, Anderson E, Quest R, McRobbie D, McBride A, Husain M, Kennard C (2003). Differential cortical activation during voluntary and reflexive saccades in man. *Neuroimage* 18, 231– 246.
- Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE, Denckla MB, Zee DS (2001) Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology* Aug 14;57(3):423-30.
- Munoz DP & Wurtz RH (1992) Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades; *J Neurophysiol*, 67: 1000-1002.
- Munoz DP & Wurtz RH (1995) Saccade-related activity in monkey superior colliculus. I. Characteristics of burst and buildup cells; *J Neurophysiol*, 73: 2313-2333.
- Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE et Armstrong IT (1998) Age-related performance of the human subjects on saccadic eye movement tasks. *Exp Brain Res* 121(4):391-400.
- Munoz DP & Istvan PJ (1998) Lateral inhibitory interactions in the intermediate layers of the monkey superior colliculus; *J Neurophysiol*, 79: 1193-1209.
- Murray TF, Horita A (1979b) Phencyclidine-induced stereotyped behavior in rats : dose response effect and antagonism by neuroleptics *Life Sci.* 24;2217-2225.
- Nkam I, Thibaut F, Denise P, Van Der Elst A, Segard L, Brazo P (2001): Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 48:145-153.

- O'Driscoll GA, Alpert NM, Matthysse SW, Levy DL, Rauch SL, Holzman PS. (1995) Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jan 31; 92(3):925-9.
- Pare M & Wurtz RH (2001) Progression in neuronal processing for saccadic eye movements from parietal cortex area lip to superior colliculus; *J Neurophysiol*, 85: 2545-2562.
- Pare M & Hanes DP (2003) Controlled movement processing: superior colliculus activity associated with countermanded saccades *J Neurosci*. Jul 23;23(16):6480-9.
- Perry RJ & Zeki S (2000) The neurology of saccades and covert shifts in spatial attention: an event-related fMRI study; *Brain*, 123: 2273-2288.
- Petersen SE, Robinson DL, Keys W (1985) Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation. *Journal of Neurophysiology* 54 (4), 867– 886.
- Petrides M & Pandya DN. (1999) Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* Mar;11(3):1011-36.
- Petrides M (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization *Phil. Trans. R. Soc. B* (2005) 360, 781–795.
- Pierrot-Deseilligny C, Gray F, Brunet P. (1986) Infarcts of both inferior parietal lobules with impairment of visually guided eye movements, peripheral visual inattention and optic ataxia. *Brain*. Feb;109 (Pt 1):81-97.
- Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991): Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 114:1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny C., Rivaud S., Gaymard B., Muri R., et Vermersch A.I. (1995). Cortical control of saccades; *Ann Neurol*, 37: 557-567.
- Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S (2003): Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126:1460-1473.
- Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud-Pechoux S and Pierrot Deseilligny CP (1995) The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans *Biol Psychiatry*. May 15;57(10):1159-65.
- Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK, Cowley DS, Roy-Byrne PP (1997) Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biological Psychiatry* ; Nov 1; 42(9):797-805
- Radant AD, Bowdle AT, Cowley DS, Karasch ED, Roy-Byrne PP (1998) Does kétamine-mediated N-methyl-D-aspartate antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities ? *Neuropsychopharmacology* 19:434-444.

- Raemaekers M, Vink M, van den Heuvel MP, Kahn RS, Ramsey NF (2006) Effects of aging on BOLD fMRI during prosaccades and antisaccades. *J Cogn Neurosci*, Apr;18(4):594-603.
- Rampello L, Butta V, Raffaele R, Vecchio I, Battaglia, G, Cormaci G and Alvano (2005) A Neurobiology of Disease 20Progressive supranuclear palsy: A systematic review 180 179– 186.
- Rehman HU (2000) Progressive supranuclear palsy. *Postgrad Med J*. Jun ; 76(896):333-6. Review.
- Rommel R.S. (1984) An inexpensive eye movement monitor using the scleral search coil technique; *IEEE Trans Biomed Eng*, 31: 388-390.
- Reuter B, Kathmann N (2004) Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia 115: 255-269.
- Rivaud-Pechoux S, Muri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Experimental Brain Research* 102, 110–120.
- Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C (2000) Longitudinal oculomotor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy *neurology* 54 March 1029-1033.
- Robinson D.A. (1963) A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field.; *Trans.biomed.Eng.*, 10: 137-145.
- Rojo A, Pernaute RS, Fontan A, Ruiz PG, Honnorat J, Lynch T, Chin S, Gonzalo I, Rabano A, Martinez A, Daniel S, Pramstaller P, Morris H, Wood N, Lees A, Tabernero C, Nygaard T, Jackson AC, Hanson A, de Yebenes JG (1999) Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain*. Jul;122 (Pt 7):1233-45. Erratum in: *Brain* 2000 Feb;123(Pt 2):419. Pramstaller P [corrected to Pramstaller P].
- Rowe DL and Hermens DF (2006) Attention-deficit/hyperactivity disorder: neurophysiology, information processing, arousal and drug development. : *Expert Rev Neurother*. Nov;6(11):1721-34.
- Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsch E, Scatton BLHeureux R, Hauw JJ, Duyckaerts C, Gray F, Morel-Maroger A, Rascol A (1985) Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy *Ann Neurol*. Nov;18(5):523-9.
- Sasaki K, Gemba H, Tsujimoto T (1989): Suppression of visually initiated hand movement by stimulation of the prefrontal cortex in the monkey. *Brain Res* 495:100-107.
- Sarter M et al. (2001) The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*. Apr;35(2):146-160.
- Seidemann E., Sloviter H., Arieli A., et Grinvald A. (2000). Cortical activity evoked by electrical microstimulation in visual and frontal cortical areas of behaving monkeys

- imaged using voltage sensitive dyes.; Society of Neuroscience's annual meeting, 26: 1075-1075.
- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K (1989) Delayed response deficits produced by local injection of bicuculline into the dorsolateral prefrontal cortex in Japanese macaque monkeys. *Exp Brain Res* 75:457-469.
- Schneider JS, Tinker JP, Van Velson M, Giardiniere M (2000) effects of the partial agonist on cognitive functioning in chronic low dose MPTP-treated monkeys. *Brain Res* 860:190-194.
- Sheliga BM, Riggio L, Rizzolatti G (1995) Spatial attention and eye movements. *Exp Brain Res.*;105(2):261-275.
- Sherman AD, Davidson AT Baruah S, Hhegwod TS, Waziri (1991) Evidence of glutamatergic deficiency in schizophrenia *Neurosci Lett.* Jan 2;121(1-2):77-80.
- Shiigi Y, Casey DE (2001) Effects of benztropine on kétamine-induced behaviors in Cebus monkeys. *Behav Pharmacol* 12:293-298.
- Schlag-Rey M, Amador N, Sanchez H, Schlag J. (1997) Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature* 390, 398-401.
- Shook BL, Schlag-Rey M, Schlag J. (1990) Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections *J Comp Neurol.* Nov 22;301(4):618-42.
- Sommer M.A. & Tehovnik E.J. (1997) Reversible inactivation of macaque frontal eye field; *Exp Brain Res*, 116: 229-249.
- Sweeney JA, Mintun M.A, Kwee S., Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR and. Carl JR (1996) Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory *J Neurophysiol* 75: 454-468.
- Sweeney JA Rosano C, Berman RA, Luna B Inhibitory of attention declines more than working memory during normal aging (2001) *Neurobiol Aging* Jan-Feb;22(1):39-44.
- Taffe MA, Davis SA, Gutierrez T, Gold LH (2002) Kétamine impairs multiple cognitive domains in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 68:175-187.
- Tamminga CA et Holcomb HH (2005) Phenotype of schizophrenia : a review and formulation *Molecular Psy* 10,27-39.
- Thompson KG, Biscoe KL, Sato TR (2005) Neuronal Basis of Covert Spatial Attention in the Frontal Eye Field *J Neurosci.* Oct 12;25(41):9479-87.
- Tsai TT, Lasker A, Zee DS. (1995) Visual attention in Huntington's disease: the effect of cueing on saccade latencies and manual reaction times *Neuropsychologia.* Dec;33(12):1617-1626.

- Turchi J & Sarter (2001) Antisense oligodeoxynucleotide-induced suppression of basal forebrain NMDA-NR1 subunits selectively impairs visual attentional performance in rats. *M Eur J Neurosci*. Jul;14(1):103-117.
- Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, Pillon B, Bonnet AM, Gaymard B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol*. Apr;35(4):420-426.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J (1997) Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the kétamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 7:9-24.
- Wang XJ (1999) Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *J Neurosci*. Nov 1;19(21):9 587-603.
- Weiler MA, Thaker GK, Lahti AC, Tamminga CA (2000) Kétamine effects on eye movements. *Neuropsychopharmacology* 23:645-653.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43:114-124.
- Woo TS, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA (1998) a subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:5341-5346.
- Wurtz RH and Hikosaka O (1986) Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movements. *Prog Brain Res*; 64:175-190.
- Yeterian EH, Pandya DN (1991) Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol*;312:780-798.
- Zee and Leig (1991) Gaze holding and the neural integrator. In *the Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia : Davis, 180-194.
- Zhang M, Barash S (2004) Persistent LIP activity in memory antisaccades: working memory for a sensorimotor transformation. *J Neurophysiol.* ; 91(3):1424-41.

9. Table des illustrations et abréviations

9.1. Figures

Figure 1 : Figure 1A Coupe horizontale de l'œil humain. Figure 1B représentation schématique des nerfs moteurs oculaires au niveau du tronc cérébral	7
Figure 2 : A gauche, représentation d'une prosaccade. A droite, représentation d'une antisaccade. Les flèches situées au niveau du dernier écran représentent le mouvement oculaire à effectuer.	11
Figure 3 : Représentation d'une saccade mémorisée. La flèche représente le mouvement oculaire à effectuer. .	11
Figure 4 : Erreur dans la tâche antisaccade. La partie supérieure représente ce que le sujet voit sur l'écran. La partie médiane schématise au cours du temps ces événements. La partie inférieure représente les mouvements oculaires. Sur ce tracé, nous avons représenté une erreur : l'œil va d'abord voir la cible (1) mais se corrige (2).	15
Figure 5 : Représentation schématique du paradigme antisaccade avec gap. La flèche représente le mouvement oculaire à effectuer	16
Figure 6 : La figure 6.1 illustre les aires cérébrales activées chez le volontaire sain dans les tâches de prosaccade (a) et d'antisaccade (b). Pendant la tâche prosaccade les auteurs observent une activation bilatérale du FEF, du SEF, du PEF, du noyau lenticulaire gauche et des cortex occipitaux bilatéraux (V1). Pendant la tâche antisaccade, les mêmes aires cérébrales sont activées. D'autres aires sont en plus activées : le lobule pariétal inférieur bilatéral (LIP), le cortex cingulaire antérieur, le thalamus, le CPFDL gauche et le noyau lenticulaire droit.....	17
Figure 7 : Schéma d'organisation des ganglions de la base chez le sujet normal (d'après Delong, 1990)	22
Figure 8 : Localisation schématique des différentes aires corticales impliquées dans le déclenchement ou non d'une saccade oculaire	23
Figure 9 : Schéma du circuit neuronal impliqué dans le déclenchement d'une saccade visuellement guidée.	28
Figure 10 : Schéma hypothétique du circuit neuronal impliqué dans le déclenchement d'une antisaccade. L'aire 46 permettrait d'inhiber la saccade réflexe préparée par le cortex pariétal ; l'antisaccade serait déclenchée par le FEF.....	28
Figure 11 : Schéma récapitulatif du mode d'action pharmacologique de la kétamine.	47
Figure 12 : Représentation du dispositif expérimental schématisant le singe placé dans la chaise la tête fixée dans un champ magnétique avec en face de lui l'écran sur lequel les différentes tâches à effectuer apparaissent.....	50
Figure 13 : Apprentissage des prosaccades. En fin d'apprentissage, le singe n'est récompensé qu'après une saccade vers la cible latérale. Par convention, un déplacement du tracé vers le haut signifie un déplacement des yeux vers la droite (position horizontale) ou vers le haut (position verticale). Les flèches signifient l'obtention d'une récompense.	51
Figure 14 : Paradigmes de prosaccades. Même convention que dans la figure 13.....	51
Figure 15 : Etapes de l'apprentissage des antisaccades. A et B : « cibles décalées » ; C : « cibles synchrones » ; D : paradigme définitif.	52
Figure 17 : Stabilité des performances du singe I dans le paradigme antisaccade : le pourcentage d'erreurs varie peu au cours du temps. Le même niveau stabilité a été obtenu pour les 3 singes.....	53
Figure 18 : Schéma récapitulatif de l'étude	58
Figure 22 : Evolution du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades en fonction du temps et de la quantité de kétamine (0,2 mg/kg et 0,6 mg/kg) et d'haloperidol chez le singe V.	74
Figure 23 : Evolution des latences lorsque l'antisaccade est correcte chez le singe V après administration d'haloperidol associé à de la kétamine (0,6 mg/kg et 0,2 mg/kg).	75
Figure 24 : Evolution du pourcentage d'erreurs dans les antisaccades en fonction du temps et de la quantité de kétamine (0,2 mg/kg et 0,6 mg/kg) et d'halopéridol chez le singe K.	76
Figure 25 : Evolution des latences lorsque l'antisaccade est correcte chez le singe K après administration d'haloperidol associé à de la kétamine (0,6 mg/kg).....	76
Figure 26 : Pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine 0,125 mg/kg chez le singe K.....	77
Figure 27 : Pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine 0,25 mg/kg chez le singe K.....	78
Figure 28 : Moyenne des latences (msec) des antisaccades chez le singe K en fonction du temps de la dose de kétamine et/ou d'Olanzapine chez le singe K.....	79

Figure 29 : Représentation cytoarchitecturale de la surface latérale du CPFDL chez l'homme (a) et le singe (b) avec une représentation du SP ouverte ; d'après Petrides et Pandya 99, 2005 - abréviations : Ai : inferior arcuate sulcus CS central sulcus SF sylvian fissure	83
Figure 30 : Evolution de l'effet de la kétamine chez le singe K au bout de 10 mois (le mois de décembre correspond à M10 et novembre à M9).....	86
Figure 31 : Représentation schématique de l'action du muscimol et de la kétamine sur le CPFDL : proposition d'action de la voie directe CPFDL-CS. La figure a représente l'état basal. Pour simplifier les figures b à d, nous n'avons pas représenté tous les neurones impliqués au niveau du CS. La figure b représente la façon dont agirait le muscimol après microinjection unilatérale : l'inhibition des interneurons GABA entraînerait une augmentation de l'activation des neurones excitateurs glutamatergiques : les neurones pyramidaux. De ce fait il en résulte une hyperactivité contralatérale du colliculus (niveau caudal) et donc une augmentation ipsilatérale du pourcentage d'erreurs. La figure c représente l'action de la kétamine à dose subanesthésique après injection par voie IM : la kétamine par son action antiglutamatergique empêche la voie directe responsable d'exécuter l'inhibition au niveau bilatérale. La figure d représente l'action combinée du muscimol et de la kétamine : amélioration de la performance contralatérale.	91

9.2. Tableaux

Tableau 1 : Méthode d'analyse du « cross-over » du critère d'évaluation principal ; τ_1 et τ_2 sont les effets traitement (Aricept® ou placebo), π_1 et π_2 sont les effets périodes (période 1 ou 2) et λ_1 et λ_2 sont les effets de « carry-over » = effet de traînée (id est le fait que les deux traitements n'ont pas le même effet selon la période).	68
Tableau 2 : Premiers symptômes apparus décrits par les patients à l'interrogatoire.	69
Tableau 3 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le pourcentage d'erreurs dans le test des antisaccades.	69
Tableau 4 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le les latences des prosaccades avec GAP.	70
Tableau 5 : Résultats obtenus sur 9 patients sur les latences des antisaccades correctes.....	70
Tableau 6 : Résultats obtenus sur 9 patients sur le score UPDR III (partie motrice).	70
Tableau 7 : Résultats obtenus sur 9 patients sur la BREF.....	71
Tableau 8 : Analyse statistique : Ces p-value ne sont pas corrigées pour les tests multiples. 5 critères sont étudiés. Si l'on veut corriger, ne sont significatifs que les tests pour lesquels la p-value est inférieure à 0,01 (donc aucun des tests).....	71
Tableau 9 : Nombre d'injections totale de kétamine seule ou associée chez les singes V et K en fonction du temps. (*) Comparaison test t, $p=0,279$: pas de différence significative.....	86
Tableau 10 : Comparaison du nombre d'injections de kétamine seule ou associée sur une période de rythme soutenue pour les 2 singes	87

9.3. Liste des abréviations

ADHD : Attention Deficit Hyperactivity Disorder

AMPA : Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid

AMS : atrophie multisystématisée

BPRS : Brief psychiatric Rating scale

BOLD : Blood oxygen level dependant

BREF : Batterie rapide d'évaluation « frontale »

CEF : Cingular eye field

ChAT : acetyl choline transferase

CCA : cortex cingulaire antérieur

CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral

CPP : cortex pariétal postérieur

CRF : case report form ; cahier d'observation

CS : colliculus supérieur

D : dopamine

DCB : Dégénérescence cortico-basale

FEF : Frontal eye field : aire

Gpe : Globulus pallidum externe

Gpi : Globulus pallidum interne

5-HT : 5 hydroxy tyrosine (sérotonine)

H : haloperidol

IV : intra veineuse

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IM : intra musculaire

K : Kétamine

LIP : Lateral intra parietal chez le singe (correspond au Pef chez l'homme)

LSD : acide D lysergamide

MP : maladie de Parkinson

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

MOC : Mouvements oculaires

NFT : neurofibrillary tangles

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NADPH-d : nicotinamide-adenine dinucléotide phosphate diaphorase = marqueur des résidus de la plaque corticale, structure neuronale transitoire au cours du développement fœtal ; ce marqueur se situe au niveau des cellules non pyramidales.

NST : noyau sous thalamique

OLZ : Olanzapine

PCP : phencyclidine = 1-Phenylcyclohexylpiperidine

PEF : Parietal Eye Field

PET : Positron Emission Tomography

PPI : prepulse inhibition

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

SEF : Supplementary Eye Field

SNpc : substance noire pars compacta

SNpr : substance noire pars reticulata

SP : sillon principal

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VDR : Variable delayed task