



HAL
open science

Saccades oculaires, adaptation sensori-motrice et attention visuo-spatiale

Ouazna Habchi

► **To cite this version:**

Ouazna Habchi. Saccades oculaires, adaptation sensori-motrice et attention visuo-spatiale. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10328 . tel-01289967

HAL Id: tel-01289967

<https://theses.hal.science/tel-01289967>

Submitted on 17 Mar 2016

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.

THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivrée par L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION

Mention : *Neuroscience*

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 14 décembre 2015

Par Ouazna HABCHI

Saccades oculaires, adaptation sensori-motrice et attention visuo-spatiale

Membres du Jury

Professeur Dorine Vergilino-Perez	Rapporteur
Professeur Laurent Madelain	Rapporteur
Docteur Anna Montagnini	Examineur
Docteur Denis Péliçon	Directeur de thèse
Docteur Alessandro Farnè	Co-directeur de thèse
Professeur Caroline Tilikete	Président

Unité de recherche : Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, Equipe ImpAct

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. François-Noël GILLY

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Résumé

L'interaction des individus avec l'environnement statique ou dynamique nécessite une exploration détaillée et précise des objets. Pour cela, notre système oculomoteur produit des mouvements oculaires rapides et précis appelés « saccades » afin de ramener l'image des objets d'intérêt sur la petite zone centrale de notre rétine (fovéa). Toutefois, notre système oculomoteur est fréquemment exposé à des perturbations physiologiques ou pathologiques. Ces changements sont contrôlés en permanence par des processus sensori-moteurs basés sur la plasticité neuronale et appelés adaptation saccadique. L'objectif de mes travaux de thèse est de mieux comprendre les caractéristiques de cette adaptation et sa rétention à long terme mais aussi les réseaux impliqués dans l'adaptation saccadique. Comme les saccades oculaires ont un lien étroit avec l'attention visuo-spatiale, notre intérêt s'est également porté sur les interactions qui peuvent exister avec les réseaux impliqués dans le contrôle de l'attention visuo-spatiale. Un des principaux résultats est que l'orientation de l'attention exogène *covert* -sans bouger les yeux- dans des tâches de détection et de discrimination est améliorée après l'adaptation des saccades réactives. Ces données fondamentales pourraient mener au développement de nouvelles méthodes de rééducation des déficits visuo-attentionnels.

Mots-clés

Mouvement oculaire. Saccade réactive. Saccade volontaire. Adaptation. Rétention. Attention exogène. Attention implicite.

Abstract

The interaction of human beings with their static or dynamic environment requires detailed and precise exploration of objects. For this, our oculomotor system produces fast and accurate eye movements called "saccades" to bring the image of objects of interest on the small central area of the retina (fovea). However, our oculomotor system is frequently exposed to physiological or pathological disturbances. These changes are continuously monitored by sensorimotor processes based on neuronal plasticity and called "saccadic adaptation". The aim of my thesis is to better understand the characteristics of this adaptation and its long-term retention but also the neural networks involved in saccadic adaptation. As saccadic eye movements are closely related to visuo-spatial attention our work has also addressed the interactions that may exist with the networks involved in the control of visuo-spatial attention. A major result revealed that the

orientation of the 'covert' exogenous attention -without moving the eyes- in detection and discrimination tasks is improved after adaptation of reactive saccades. These basic data could give rise to the development of new rehabilitation methods in visual-attention deficits

Keywords

Eye movement. Reactive saccade. Voluntary saccade. Adaptation. Retention. Exogenous attention. Covert attention.

Intitulé et l'adresse de l'unité ou du laboratoire

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, Equipe ImpAct. 16, avenue du doyen Lépine 69676 Bron Cedex

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury, le Dr Dorine Vergilino-Perez, le docteur Anna Mongtanini, le docteur Laurent Madelain et le Professeur Caroline Tilikete pour avoir accepté de lire ce manuscrit et de juger mon travail de thèse.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Dr Denis Péliçon. Merci pour tout... De m'avoir accepté dans ton équipe, de la confiance que tu m'as portée et de m'avoir laissé travailler à tes côtés. Depuis mon arrivée au laboratoire en 2011, tu as toujours montré la plus grande disponibilité et ce, à tout moment. Merci pour ta compréhension et ta grande patience lors de nos discussions, y compris lorsque j'ai du mal à exprimer mes idées! Merci pour ton aide incommensurable pour les corrections de ce manuscrit. Je tiens aussi à te remercier pour toutes les conférences auxquelles tu m'as laissé assister et qui m'ont permis de découvrir le monde scientifique ainsi que de beaux pays. Finalement, je tiens à te remercier pour tes encouragements et conseils qui m'ont aidé dans mes travaux scientifiques comme dans ma vie privée. Merci!

Je tiens aussi à remercier mon co-directeur de thèse, le Dr Alessandro Farnè, pour nos discussions passionnantes lors de l'écriture de nos publications, pour tes suggestions et tes conseils, et pour ton enthousiasme insatiable qui me redonne confiance à chaque fois que je commence à perdre espoir. MERCI !

Je tiens à remercier aussi les autres chercheurs du labo : Yves Rosetti, Karen Reilly, Martine Meunier. Un grand merci à Fadila Hadj Bouziane, Elisa Monfardini et Laure Pisella pour leurs conseils et encouragements de femmes scientifiques et de mères notamment quand je suis devenue maman à mon tour. Merci, parce que vous m'avez vraiment rassuré à cette période charnière. Fadila, Elisa, je suis très reconnaissante!

Je tiens à remercier les secrétaires pour leur aide -notamment quand il a fallu refaire ma carte-, ainsi que les ingénieurs Roméo, Olivier, Eric et surtout Christian (J'attends toujours la tarte aux praline! ;-)).

Je tiens à te remercier Murielle pour ton aide quand je suis arrivée au laboratoire alors que tu rédigeais ta thèse à ce moment!

Je tiens à remercier tous mes collègues du labo avec qui j'ai partagé des moments inoubliables : Dollyane (un bonheur de passer tous ces moments avec toi ma dodo. Je te souhaite la réussite dans la suite, tu le mérites), Delphine (ta joie de vivre et tes fous rires pendant les repas

de midi me manquent), Carole (petite douce carole au grand cœur, la conférences SFN m'a permis de te connaître et de t'apprécier plus), Kristien (Merci pour tes conseils et encouragements spécialement pour travailler mon anglais), Selene, Olga Pierre, Stéphane, Elisa, Inga, Laure, et tous les autres. Merci pour les moments qu'on a partagé au labo comme à l'extérieur!

A ma petite Agnès, même si tu as quitté Lyon pour aller continuer tes études en Belgique nous avons pu garder contacte et tu as continué à venir me voir.

Mes remerciements vont aussi à mes amis en dehors du laboratoire : Kahina et Mourad, Daniella et Djamel, Melinda, Saliha, Fadila et Yazid, Menawer et ses sœurs (je pense fort à ta maman).

Je voudrais remercier Léa et ses parents. A toi, tata martine qui a toujours été présente à chaque moment. Merci pour tes cartes, tes cadeaux, et ton porte bonheur de la Normandie! Ma chère Léa, tu as toujours été là depuis la Normandie et le destin a fait qu'on vienne ensemble à Lyon. Léa et les petits resto! Merci d'avoir accepté d'être mon témoin de mariage puis la marraine de mon petit Mayès, merci enfin de t'être pliée à une "torture volontaire" pour corriger mon manuscrit (mais Ouazna, tu écris vraiment comment tu parles! ☺).

Mes plus grands remerciements vont à ma famille! Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui. Vous avez tout fait pour briser les tabous afin de me laisser venir continuer mes études en France. Combien c'était dur pour vous de faire face aux préjugés des gens! Merci pour la confiance que vous m'avez porté papa et maman. Papa, merci pour ton soutien, ta présence et ta confiance. Maman, merci pour ta confiance, ta naïveté et tes blagues qui me réconfortent à chaque fois que je t'appelle.

A Toutou, ma grande tante! Tu ne seras jamais vieille, tu as toujours été là pour moi! Merci pour tes conseils, pour le souci que tu te fais pour moi, et surtout pour tes appels chaque dimanche.

A mes frères Aziz et Achour : les meilleurs frères et amis du monde! Vous m'avez soutenu dans tous mes choix professionnels et personnels. Grâce à vous, je suis heureuse!

Un grand merci à mon mari Saïd. Merci pour ta patience, particulièrement dans cette période de rédaction. Merci pour la joie que tu m'apportes chaque jour.

Maintenant, je souhaite remercier, mon petit Mayès qui sera un jour fier de sa maman!

Liste des abréviations

Sigle Anglais Français

BN. *Long-Lead Burst Neuron*. Neurone phasique

BG. *Basal ganglia*. Ganglion de la base.

cMRF. *central Midbrain Reticular Formation* Formation réticulaire mésencéphalique centrale

CTOA. *cue to target onset asynchrony*. Intervalle entre l'indice et la cible

DLPFC. *Dorsolateral Prefrontal Cortex*. Cortex préfrontal dorso-latéral

EBN. *Excitatory Burst Neuron*. Neurone phasique exciteur

FEF. *Frontal Eye Field*. Champ oculomoteur frontal

IBN. *Inhibitory Burst Neuron* Neurone phasique inhibiteur

IRMf/fMRI. *functional Magnetic Resonance Imaging*. Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnel

MN. *Motoneuron*. Motoneurone

MRF. *Midbrain Reticular Formation*. Formation réticulée mésencéphalique

NIC. *Interstitial nucleus of Cajal*. Noyau interstitiel de Cajal

NPH. *Nucleus Prepositus Hypoglossi*. Noyau prepositus hypoglossi

NRTP. *Nucleus Reticularis Tegmenti Pontis*. Noyau réticulaire tegmental du pont

OMV. *Oculomotor Vermis*. Vermis oculomoteur

OPN. *Omnipause Neuron*. Neurone omnipause

PEF. *Parietal Eye Field*. Champ oculomoteur pariétal

pIPS. *Posterior Intra-Parietal Sulcus*. Sillon intra-pariétal postérieur

PPC. *Posterior Parietal Cortex*. Cortex pariétal postérieur

PPRF. *Paramedian Pontine Reticular Formation*. Formation réticulée pontique paramédiane

riMLF. *rostral interstitial nucleus of the Medial Longitudinal Fasciculus*. Noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian

SBG. *Saccadic Burst Generator*. Générateur saccadique

SC. *Superior Colliculus*. Colliculus supérieur

SEF. *Supplementary Eye Field*. Champ oculomoteur Supplémentaire

TMS. *Transcranial Magnetic Stimulation*. Stimulation magnétique Transcrânienne

TPJ. *Temporo-parietal junction*. La jonction temporo-pariétale

Préambule

Nous passons beaucoup de temps à explorer et agir sur notre environnement. Les saccades oculaires jouent un rôle critique dans nos nombreuses activités quotidiennes. On distingue, d'une part, les saccades volontaires, les plus fréquentes (lorsqu'on lit, regarde une image, contemple un paysage...) et déclenchées de façon endogène lorsque les individus explorent des scènes stables contenant des éléments déjà connus ; et d'autre part, les saccades réactives, peu fréquentes mais très étudiées, qui sont déclenchées de façon exogène par l'apparition soudaine d'un nouvel élément dans le champ visuel telle que l'apparition d'un spam lorsqu'on lit un article sur Internet.

Afin d'explorer notre environnement en toute sécurité et éviter un évènement potentiellement menaçant ou dangereux, nous devons sélectionner rapidement l'information sensorielle qui correspond à nos attentes et objectifs (par exemple chercher un ami dans une foule ou éviter un cycliste roulant à vive allure sur notre trottoir). La résolution de ces problèmes de la vie quotidienne repose sur une collaboration étroite entre les mouvements oculaires et l'attention visuo-spatiale.

Toutefois, notre système oculomoteur subit diverses modifications physiologiques ou pathologiques qui peuvent affecter ses performances. Heureusement, des processus d'adaptation sensori-motrice basés sur la plasticité neuronale permettent de contrecarrer ces perturbations et de maintenir la précision des saccades. Au laboratoire, nous pouvons étudier cette adaptation saccadique grâce au protocole du double-saut proposé par Mc Laughlin (1967) que nous définirons par la suite.

Ce travail de thèse a pour objectif de caractériser l'adaptation saccadique, l'attention visuo-spatiale et le couplage entre les deux, notamment en étudiant les effets, qui n'ont jamais été décrits jusqu'à présent, de l'adaptation des saccades sur le déplacement implicite de l'attention exogène.

Afin d'introduire nos résultats, nous procéderons à une revue de la littérature en trois points. Dans le premier chapitre, nous décrirons les saccades oculaires, dans le second, nous aborderons l'adaptation saccadique et dans le troisième nous traiterons l'attention visuo-spatiale et son couplage avec les saccades oculaires.

Nous présenterons ensuite nos travaux réalisés pendant cette thèse. D'abord, nous étudierons dans une première partie, les effets de l'adaptation saccadique sur l'attention visuo-spatiale. Ces travaux ont donné lieu à deux articles scientifiques dont un publié (Front Hum Neurosci 2015). Dans la seconde, nous caractériserons l'adaptation des saccades volontaires et sa rétention.

Enfin nous discuterons nos principaux résultats ainsi que leurs contributions dans le domaine des interactions entre perception visuelle et oculomotricité ainsi que leurs perspectives d'application dans le domaine clinique.

Sommaire

Liste des abréviations.....	6
Préambule	7
Sommaire	9
Rappels bibliographiques	13
CHAPITRE I : Vision et saccades oculaires	13
1. L'œil, l'organe de la vue	13
2. L'œil regarde mais c'est le cerveau qui voit : de la rétine au cerveau	16
3. Les mouvements oculaires	17
3.1. Les saccades oculaires	17
3.1.1. <i>Définition</i>	17
3.1.2. <i>Paramètres des saccades</i>	18
- L'amplitude.....	18
- Le gain	18
- La latence	19
- La durée	19
- La vitesse	19
- La séquence principale	20
3.1.3. <i>Type de saccades</i>	21
- Les saccades réactives.....	21
- Les saccades volontaires	21
3.2. Les substrats neuronaux de la production des saccades.....	22
3.2.1. <i>Les structures corticales</i>	23
- Le cortex frontal.....	23
La région préfrontale dorsolatérale (<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC</i>)	23
Le champ oculomoteur supplémentaire (<i>Supplementary Eye Field, SEF</i>).....	23
- Le cortex pariétal postérieur.....	23
3.2.2. <i>Les structures sous-corticales</i>	24
- Les ganglions de la base (GB).....	24
- Le cervelet.....	24
- Le colliculus supérieur (CS).....	25
3.2.3. <i>Les muscles extra-oculaires et leur innervation</i>	26

- Les muscles extra-oculaires	26
- L'innervation des muscles extra-oculaires	29
3.2.4. <i>Le générateur saccadique du tronc cérébral.</i>	29
- Rôle des motoneurones dans la production d'une saccade.....	29
- Rôle des neurones prémoteurs dans la production d'une saccade.....	29
3.3. Fonctionnement global.....	32
CHAPITRE II : L'adaptation des saccades	34
1. Mise en place de l'adaptation saccadique	34
1.1. Dans le cas de perturbations pathologiques	34
1.2. Au laboratoire	35
1.3. Comparaison entre les deux modèles expérimentaux.....	36
2. Caractéristiques générales de l'adaptation saccadique.....	37
2.1. Décours temporel de l'adaptation	37
2.2. Type d'adaptation saccadique.....	39
2.3. Les caractéristiques dynamiques de l'adaptation saccadique	41
2.3.1. <i>Signal d'erreur de l'adaptation saccadique : l'origine de l'adaptation</i>	41
2.3.2. <i>Propriétés dynamiques des saccades</i>	42
2.3.3. <i>Propriétés métriques des saccades : champ d'adaptation</i>	44
2.4. Processus d'adaptation à court et à long-terme.....	47
2.5. Rétention de l'adaptation saccadique.....	49
2.6. Effet de l'adaptation saccadique sur la localisation visuelle	52
2.6.1. <i>Localisation lors de la fixation oculaire:</i>	52
2.6.2. <i>Localisation lors de la préparation d'une saccade</i>	55
3. Substrats neuronaux de l'adaptation saccadique.....	57
3.1. Le cervelet.....	57
3.2. Le colliculus supérieur:.....	58
3.3. Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP).....	59
3.4. Le thalamus	59
3.5. Les ganglions de la base	59
3.6. Autres aires cérébrales	60
CHAPITRE III : Attention visuo-spatiale	62
4. Caractéristiques et paramètres de l'attention visuo-spatiale	63
4.1. Types d'attention	63

4.2.	Paradigmes d'étude de l'attention visuo-spatiale	64
5.	Relations entre l'attention spatiale et les mouvements oculaires	68
5.1.	La théorie pré-motrice de l'attention proposée par Rizzolatti (1987).....	69
5.2.	Interaction entre adaptation saccadique et attention visuo-spatiale	70
6.	Les aires cérébrales impliquées dans l'attention visuo-spatiale.....	73
6.1.	Etudes en TEP	74
6.2.	Etudes en IRMf	74
6.2.1.	<i>L'orientation implicite de l'attention et les mouvements oculaires</i>	74
6.2.2.	<i>Etude du déplacement implicite de l'attention</i>	77
6.2.3.	<i>Réorientation endogène de l'attention implicite</i>	77
6.2.4.	<i>Orientation exogène de l'attention</i>	78
6.3.	Etudes de stimulation magnétique transcrânienne (TMS)	80
6.4.	Etudes cliniques	81
6.5.	Interaction entre le réseau ventral et le réseau dorsal	83
7.	L'héminégligence.....	84
7.1.	Définition	85
7.2.	Base neuronales de l'héminégligence	85
7.2.1.	<i>Régions corticales</i>	85
7.2.2.	<i>Régions sous-corticales</i>	88
7.3.	Les différents tests de l'héminégligence	89
7.4.	Rééducation.....	90
	Objectifs des études.....	92
	Partie I: Adaptation saccadique et attention visuo-spatiale.....	94
	Article I : L'effet de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude sur l'attention visuo-spatiale.....	94
	Article II : Rôle de la jonction temporo-pariétale droite (rTPJ) à la fois dans l'adaptation des saccades réactives et dans le couplage adaptation saccadique et attention visuo-spatiale.	109
	Partie II : Rétenion de l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude et effet de la latéralité manuelle	132
	Discussion générale	147

Partie I : Synthèse et discussion des principaux résultats.....	147
<i>Les principaux résultats de la première expérience.....</i>	148
<i>Les principaux résultats de la deuxième expérience.....</i>	148
<i>Modèle neurophysiologique : lien fonctionnel entre l'adaptation des saccades réactives et l'attention exogène.....</i>	148
<i>Nature du lien entre l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale.....</i>	149
<i>Les principaux résultats.....</i>	150
<i>Interprétations des résultats.....</i>	151
<i>Les principaux résultats.....</i>	153
<i>Interprétations des résultats.....</i>	154
Partie II Perspectives.....	155
<i>Le taux d'adaptation.....</i>	155
<i>Type de saccades.....</i>	155
<i>Type d'adaptation : augmentation et diminution d'amplitude.....</i>	156
<i>Tâche attentionnelle.....</i>	156
<i>L'adaptation saccadique comme outil thérapeutique.....</i>	157
Bibliographie.....	159

Rappels bibliographiques

CHAPITRE I : Vision et saccades oculaires

L'interaction avec le monde qui nous entoure est possible grâce à nos cinq sens. La vision est, chez l'être humain, le système sensoriel le plus important et le plus développé. Il prend une place primordiale dans les interactions entre l'individu et son environnement. En effet, la vue représente pour le cerveau humain une importante source d'information sur le monde extérieur. La vision nous permet d'identifier les objets les plus lointains et les plus proches, de déterminer les caractéristiques d'un objet, telles que sa couleur, sa forme, sa texture, sa position et même de le suivre en cas de mouvement (par exemple une personne qui se déplace vers nous ou une voiture qui passe). C'est ainsi que nous pouvons adapter notre comportement par rapport à ce que nous percevons. Cette vision claire qu'on obtient sans le moindre effort, juste par le fait d'ouvrir les yeux, et qui nous permet de percevoir en permanence l'environnement qui nous entoure, est le résultat de nombreux mécanismes complexes et précis et d'interactions au niveau de notre corps.

Pour mieux comprendre ce mécanisme de la vision, nous allons d'abord présenter dans ce chapitre les bases anatomiques et les caractéristiques du système visuel périphérique (œil) et de ses projections cérébrales. Ensuite, nous allons nous focaliser sur les mouvements oculaires et, en particulier, les saccades qui permettent une vision active de notre environnement.

1. L'œil, l'organe de la vue

La vision n'est possible qu'avec la lumière : les particules émises par la lumière, ou photons, vont rebondir sur les objets dans toutes les directions pour atteindre l'œil. Pour que la vision soit efficace, il faut que les structures traversées par les photons soient transparentes. En effet, lorsque nous visualisons un objet, la lumière traverse d'abord la cornée, située en avant de l'œil, puis une cavité remplie d'humeur aqueuse avant d'atteindre la pupille. Elle traverse ensuite le cristallin, suivi d'une autre cavité remplie d'humeur vitrée, afin d'arriver sur une surface réceptrice appelée la rétine. Cette dernière constitue un écran sur lequel se forme l'image (Figure1). C'est à ce niveau que la stimulation lumineuse se transforme en influx nerveux par les cellules photoréceptrices de la rétine.

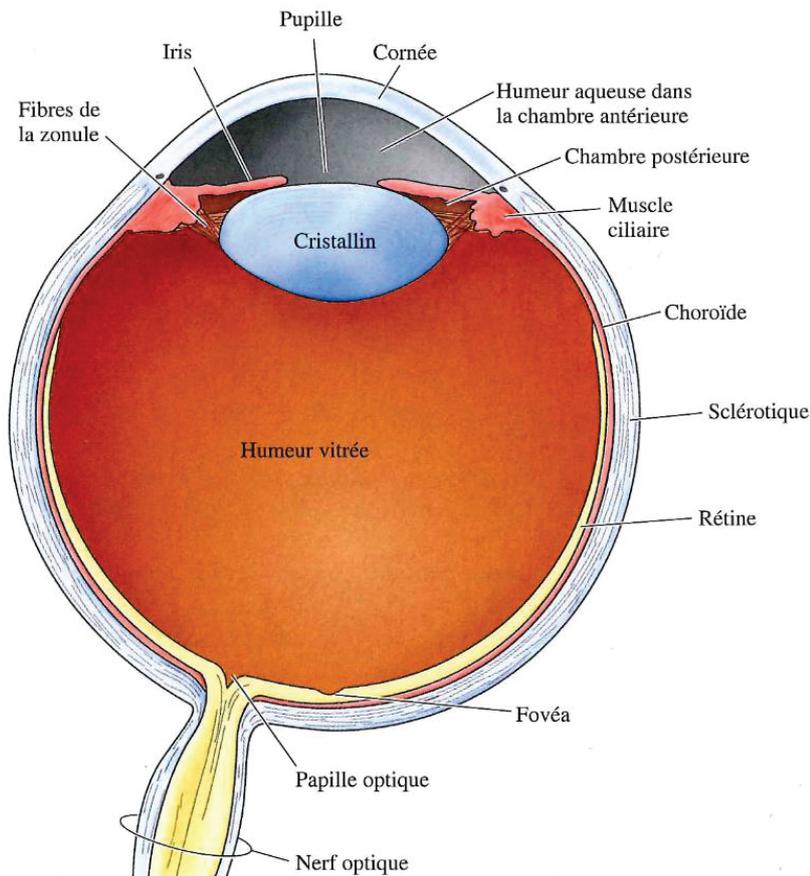


Figure 1 : Anatomie de l'œil. Figure extraite du livre Neurosciences (Purves et al., 2005).

La rétine est une membrane nerveuse hypersensible à la lumière d'environ 22 mm de diamètre et de 0,5 mm d'épaisseur, qui tapisse toute la partie postérieure de l'œil. La rétine possède deux types de photorécepteurs, les **cônes** et les **bâtonnets** qui se distinguent par leurs formes desquelles ils tirent leurs noms (Figure 2A). La répartition non homogène de ces deux types de cellules au niveau de la rétine détermine deux types de visions :

La vision centrale de la rétine appelée aussi vision fovéale est assurée par une petite zone centrale de la rétine (de 300 à 400 microns de diamètre) appelée **fovéa**. Celle-ci est constituée uniquement de **cônes** qui sont activés quand la lumière est intense. Ils sont sensibles aux couleurs (rouge, vert, bleu) et permettent une perception avec une acuité visuelle maximale (l'acuité visuelle est la capacité de distinguer deux points très proches).

La vision périphérique de la rétine est assurée essentiellement par les **bâtonnets** qui occupent toute la zone de la rétine sauf la fovéa (avec une concentration maximale à une distance de la fovéa correspondant à un angle de 10°). Les bâtonnets sont activés quand il y a peu de lumière. Ils servent donc principalement à la vision nocturne, à la vision achromatique et à la perception du contraste (Figure 2B).

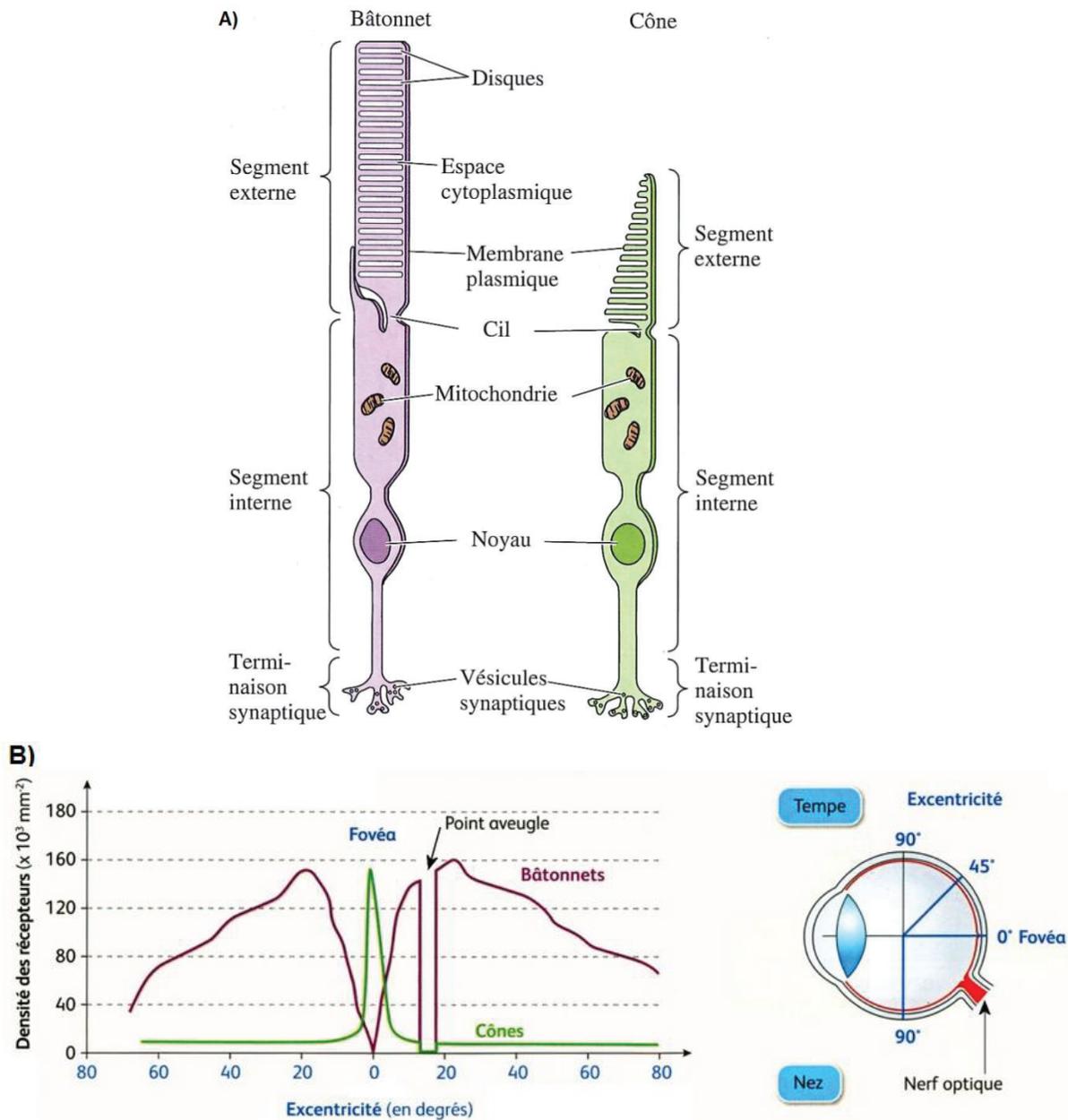


Figure 2: Différence structurale entre cônes et bâtonnets (A) et leur distribution anatomique sur la rétine (B). Figure modifiée du livre Neuroscience (Purves et al., 2005).

2. L'œil regarde mais c'est le cerveau qui voit : de la rétine au cerveau

Après transduction en message nerveux de la lumière par **les cônes et les bâtonnets** situés dans la première couche de la rétine (couche des segments externes), **les cellules bipolaires** situées dans la deuxième couche (couche nucléaire interne) de la rétine vont capter ces informations et les transmettre ensuite aux **cellules ganglionnaires** situées dans la troisième couche (couche ganglionnaire). Les axones beaucoup plus longs de ces neurones ganglionnaires quittent la rétine par une région circulaire dépourvue de photorécepteurs appelée **papille optique**, où ils s'assemblent pour former le **nerf optique**. Le nerf optique qui part de chaque œil croise son homologue au niveau du **chiasma optique en forme de (x) à la base du diencéphale**. Le chiasma optique permet la décussation des axones en provenance de la partie nasale de la rétine, alors que les axones de la partie temporale ne croisent pas au niveau du chiasma. Cette décussation partielle assure le traitement de l'information visuelle de chaque héli-champ visuel par l'hémisphère cérébral controlatéral. Après le chiasma optique, les axones des cellules ganglionnaires continuent au sein du **tractus optique ou bandelette optique**. De 10 à 20% des axones du tractus optique projettent sur **le colliculus supérieur**, alors que la grande majorité des axones du tractus optique (80 à 90%) projette sur le corps genouillé latéral (CGL) dans la partie dorsale du thalamus, qui constitue le relais principal permettant de conduire les informations au cortex visuel primaire situé dans le lobe occipital (Figure 3).

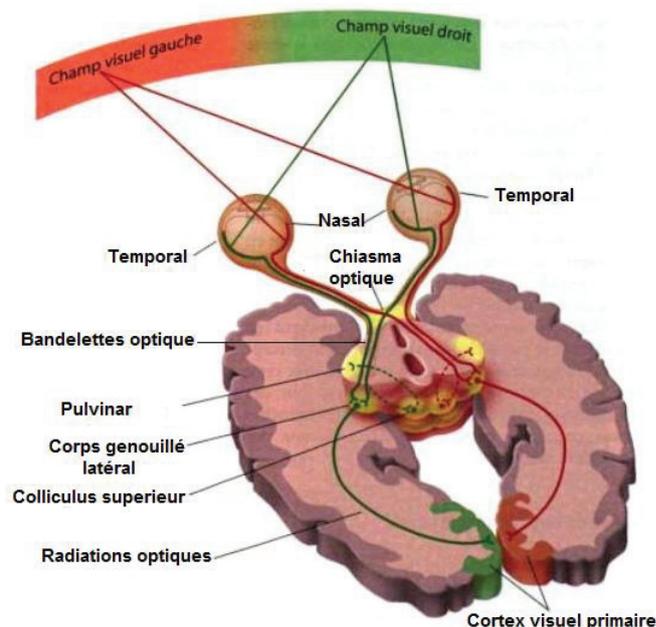


Figure 3 : Voies de projection principales du système visuel. Figure modifiée extraite du livre Neurosciences cognitives (Gazzaniga et al., 2001).

3. Les mouvements oculaires

Comme nous l'avons bien mentionné auparavant, l'acuité visuelle élevée est restreinte à une très faible portion circulaire du champ visuel central (de 1 à 2°), correspondant à la fovéa au centre de la rétine. Cela explique que, pour avoir une vision claire et précise des objets qui nous entourent, il faut ramener leur image sur la fovéa. Il s'agit d'un processus dit de « fovéation » réalisé par les mouvements oculaires et les mouvements de la tête. C'est la raison principale des mouvements des yeux (et de la tête). Ces mouvements oculaires peuvent être volontaires, comme ceux réalisés en lisant cette thèse, ou bien réflexes, comme par exemple en direction de quelqu'un qui ouvre la porte de votre bureau au moment où vous êtes en train de lire cette thèse. Ces mouvements peuvent être conjugués, c'est-à-dire que les deux yeux effectuent des mouvements coordonnés afin de ré-orienter le regard entre deux objets situés à la même distance du sujet pour assurer la fovéation et la stabilisation. Ces mouvements conjugus comprennent **les saccades, la poursuite, le réflexe vestibulo-oculaire** et le réflexe **optocinétique**. Dans le cas de fovéation ou de stabilisation d'un objet plus proche ou plus lointain, les mouvements des deux yeux sont différents, et sont appelés mouvements disconjugués ou mouvements de **vergence**.

Mes travaux de thèse ont porté sur les **saccades oculaires réalisées avec la tête immobile**.

3.1. Les saccades oculaires

3.1.1. Définition

La perception claire et détaillée de notre environnement est permise par des mouvements oculaires conjugus, rapides et précis, appelés « **saccades** ». Ils sont exécutés en moyenne plus de 100 000 fois par jour. Il s'agit du mouvement le plus rapide chez l'homme. Les saccades sont des mouvements balistiques, c'est-à-dire qu'une fois que la saccade est déclenchée, la trajectoire de l'œil ne peut être recalculée si la cible a changé de position entre temps. Au cours de la saccade, la performance du traitement de l'information visuelle est réduite. C'est ce qu'on appelle la suppression saccadique (Bridgeman et al., 1975). L'information visuelle est alors encodée au cours des périodes de stabilité oculaire situées entre les saccades et appelées fixation oculaires.

Les mouvements oculaires sont révélateurs de la stratégie oculomotrice ou la nature du traitement perceptif réalisé lorsque nous analysons une image. Dans une des expériences du physiologiste Alfred Yarbus, un buste égyptien de la reine Néfertitia était présenté aux sujets pendant 2 minutes. La partie droite de la figure 4 montre la direction du regard d'un sujet

enregistré pendant cette période. Les lignes droites et fines présentent les différentes saccades effectuées et les zones plus denses correspondent aux points de fixation sur lesquels le sujet s'est arrêté plus longtemps pour collecter des informations visuelles.

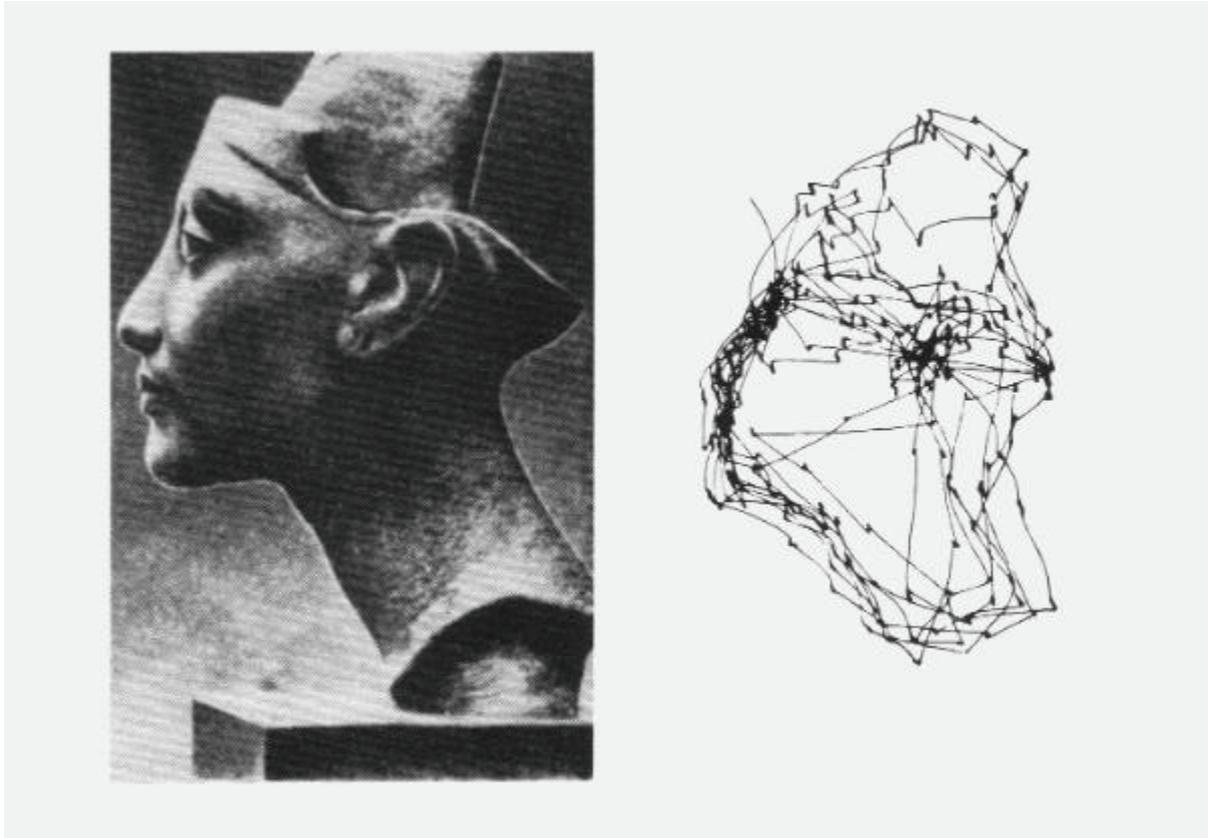


Figure 4 : Mouvements oculaires d'un sujet regardant une photographie d'un buste de la reine Néfertiti.
Figure extraite de (Yarbus, 1967).

3.1.2. Paramètres des saccades

Chaque saccade se caractérise par plusieurs paramètres (Figure 5) :

- **L'amplitude** est la différence entre la position finale et la position initiale des yeux.
- **Le gain** est le rapport entre l'amplitude et l'erreur rétinienne (distance entre la position des yeux avant la saccade et la cible à atteindre). Une saccade avec un gain de 1 est une saccade **normométrique**. Dans ce cas, les yeux atteignent précisément la cible. Quand le gain est supérieur à 1 on parle de saccade **hypermétrique**, les yeux dépassent alors la position de la cible. Inversement, quand le gain est inférieur à 1, les yeux n'atteignent pas la cible et on parle alors de saccade **hypométrique**. En situation normale, la saccade réalisée par un sujet sain est légèrement hypométrique avec un gain situé entre 0.90 et 0.95 (Becker, 1989). Cette hypométrie

de la saccade primaire (première saccade effectuée vers la cible d'intérêt) entraîne le sujet à corriger l'erreur entre la position finale de l'œil et la position de la cible par une saccade secondaire (saccade de correction).

Au cours de notre travail, nous nous focaliserons sur les saccades primaires.

On notera qu'on qualifie classiquement les saccades de mouvements rapides et **précis** bien que cette **hypométrie** soit présente. Deux hypothèses non exclusives ont été avancées afin d'expliquer cette hypométrie presque systématique en conditions physiologiques :

1) Afin de faciliter le traitement de l'information visuelle post-saccadique et d'optimiser sa vitesse, la représentation neuronale de la cible serait maintenue dans le même hémisphère cérébral qu'avant la saccade primaire, au lieu de la transférer à l'autre hémisphère, engendrant ainsi une hypométrie (Henson, 1978; Robinson, 1975).

2) Elle pourrait aussi résulter d'une minimisation du temps total de vol de la réponse saccadique (cumul des latences et durées des saccades primaires et de correction) pour atteindre une cible (Harris, 1995).

- **La latence** est le temps écoulé entre l'apparition du stimulus et le déclenchement de la saccade vers cette cible. La latence des saccades primaires varie entre 150 et 500 ms selon le type de saccade et la consigne donnée aux sujets. La latence des saccades de correction est beaucoup plus courte (130-160 ms) que celle des saccades primaires (Henson, 1978; Hopp and Fuchs, 2004).

- **La durée** est l'intervalle de temps qui s'écoule entre le début et la fin de la saccade.

- **La vitesse** de la saccade se caractérise par une accélération initiale brusque, puis une décélération rapide pour arrêter le mouvement. Le pic de vitesse est la vitesse maximale des yeux au cours du mouvement.

- **La séquence principale** est la relation, décrite initialement par Bahill et collaborateurs, qui existe entre l'amplitude et la vitesse d'une part et l'amplitude et la durée de la saccade d'autre part. Ainsi, une saccade de plus grande amplitude va atteindre un pic de vitesse plus élevé et une durée plus longue (Bahill et al., 1975).

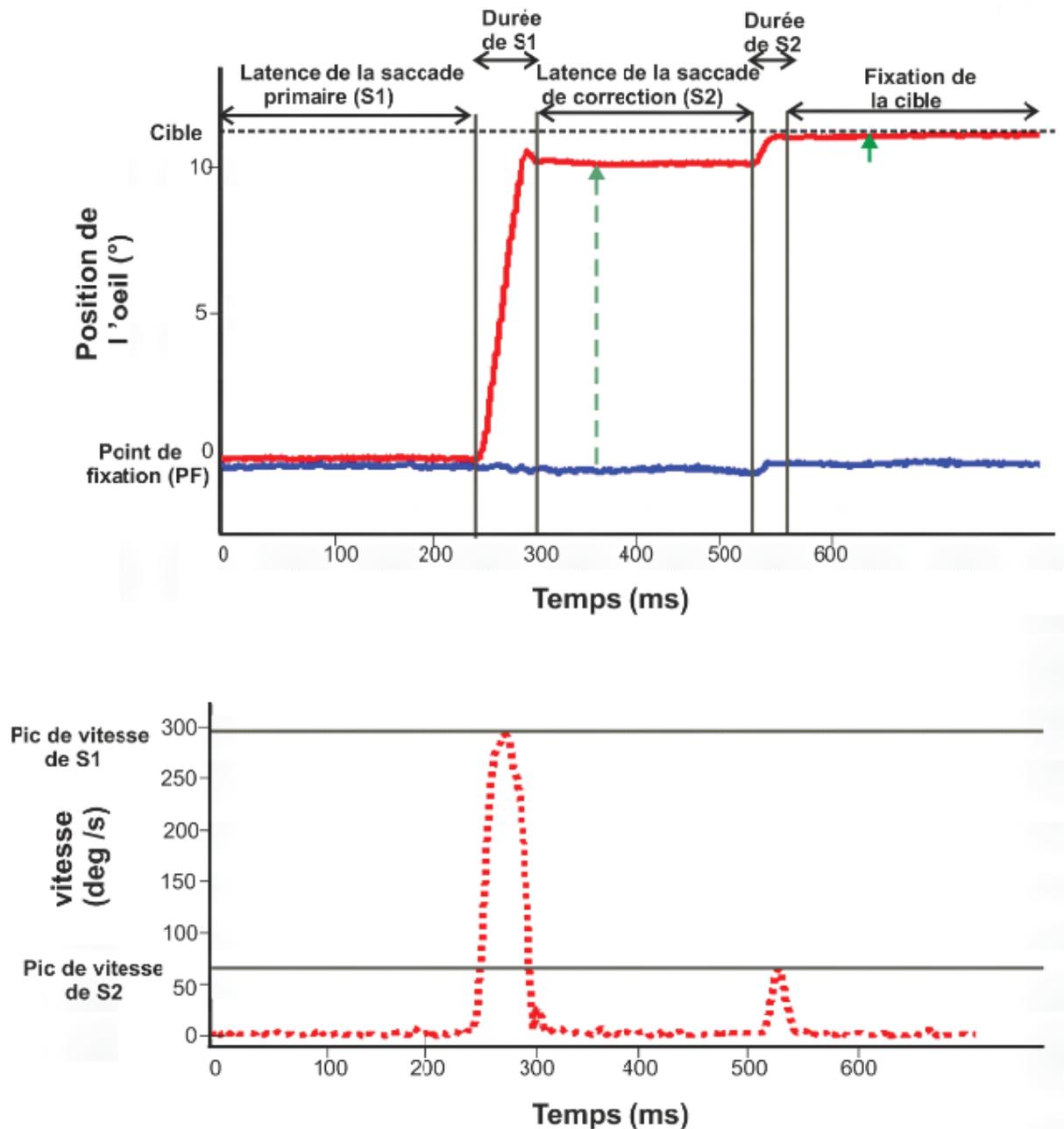


Figure 5 : Exemple d'une saccade horizontale dirigée vers une cible située à 11° à droite. La ligne en pointillé noir représente la position de la cible par rapport au point de fixation (PF). Les lignes continues en rouge et en bleu représentent respectivement la composante horizontale et verticale de la saccade. La ligne rouge pointillée représente la vitesse de la saccade.

3.1.3. Type de saccades

On peut produire de 2 à 3 saccades par seconde et, selon le contexte et les conditions, on peut faire des saccades de petite amplitude (par exemple pendant la lecture) ou des saccades de grande amplitude (par exemple, l'exploration des d'une pièce). Ces saccades peuvent être **réactives** ou **volontaires** (Deubel, 1995).

- Les saccades réactives

Appelées aussi réflexes ou automatiques, ces saccades sont peu fréquentes dans la vie quotidienne. Elles sont déclenchées par un événement externe comme l'apparition soudaine d'un nouveau stimulus (visuel ou auditif) dans notre environnement. Ce sont les saccades les plus étudiées au laboratoire, car les plus simples à induire chez les modèles animaux comme le singe, et chez diverses populations humaines incluant notamment les enfants ou les personnes âgées. Elles sont induites par **le paradigme de saut de cible**. Le sujet fixe un point initial présenté sur un écran d'ordinateur ou un panneau de diodes et, après un délai aléatoire, ce point de fixation disparaît simultanément à l'apparition d'une cible dans une position périphérique. Cette apparition soudaine de la cible va induire une saccade réactive après une latence d'environ 150-200 ms.

Cette catégorie de saccades réactives inclut **les saccades express** caractérisées par une latence très courte (100-135 ms chez les humains et 70-100 ms chez les singes ;(Fischer and Boch, 1983; Fischer and ramsperger, 1984; Fischer et al., 1993). Elles ont un caractère plus réflexe que les saccades réactives décrites ci-dessus, et sont produites au laboratoire grâce au **paradigme gap** dans lequel un bref délai est introduit entre la disparition du point de fixation et l'apparition de la cible périphérique.

- Les saccades volontaires

Ce type de saccade représente la majorité des saccades effectuées dans notre environnement quotidien. **Comme leur nom l'indique, elles sont** déclenchées volontairement par le sujet. Elles se distinguent des saccades réactives par des latences plus élevées, généralement supérieures à 250 ms. On peut distinguer différents sous-types de saccades volontaires :

Les **scanning saccades** ou saccades d'exploration sont les plus fréquemment utilisées pour l'orientation du regard entre des cibles visuelles stables. Elles permettent l'exploration d'objets d'intérêt déjà présentés dans notre environnement, comme lors de la lecture, de l'exploration

d'une image... Leur latence est de l'ordre de 300 ms (Alahyane et al., 2007a; Deubel, 1995). Au laboratoire, les saccades d'exploration sont produites par la présentation simultanée de deux ou plusieurs cibles sur un écran d'ordinateur et d'un point de fixation. La consigne est de porter son regard sur ces différentes cibles, soit selon un ordre prédéterminé par l'expérimentateur, soit selon un ordre choisi librement par le sujet.

Les **saccades retardées** (*delayed-saccades*) sont aussi un type de saccades volontaires. Elles peuvent être étudiées grâce au paradigme d'*overlap* dans lequel la cible périphérique et le point de fixation sont présentés sur l'écran, et le sujet maintient son regard sur le point de fixation jusqu'à ce qu'il reçoive l'instruction d'effectuer une saccade vers la cible périphérique. Le sujet doit alors désengager son attention du point de fixation initial le plus rapidement possible afin de pouvoir produire une saccade en direction de la cible. Dans le cas d'un protocole d'*overlap* avec délai, on demande aux sujets d'attendre un signal de départ (par exemple la disparition du point de fixation, un son, etc) avant d'effectuer la saccade vers la cible périphérique (Erkelens and Hulleman, 1993; Hopp and Fuchs, 2004). La latence est d'environ 270 ms chez l'homme (Collins et al., 2007).

Les **saccades mémorisées** correspondent à l'orientation du regard vers la position mémorisée d'une cible présentée auparavant. Leur latence est supérieure à 200 ms (Deubel, 1995). Le protocole utilisé au laboratoire pour les étudier, consiste à flasher une cible en périphérie du champ visuel lors de la fixation centrale, et le sujet doit attendre la disparition du point de fixation avant d'effectuer une saccade en direction de la position mémorisée de la cible.

Les **saccades prédictives** sont produites par l'orientation du regard entre deux cibles présentées de façon alternée selon un rythme régulier.

Les **anti-saccades** sont déclenchées volontairement par le sujet dans la direction opposée à une cible visuelle périphérique et vers la position 'miroir' de cette cible (de même excentricité).

3.2. Les substrats neuronaux de la production des saccades

Des expériences menées chez les animaux, essentiellement chez les primates, mais aussi plus récemment chez l'Homme grâce aux techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf et TEP) et de stimulation magnétique transcranienne (TMS) ou grâce à des études lésionnelles menées sur des patients, ont permis de comprendre l'implication des aires corticales et sous-corticales dans le contrôle saccadique.

3.2.1. Les structures corticales

- Le cortex frontal

Cette structure est impliquée essentiellement dans le contrôle des saccades volontaires, particulièrement dans les processus de mémorisation, d'inhibition de réponses réflexes et de planification de séquences de saccades (Gaymard et al., 1999). Trois aires appartenant au cortex frontal sont impliquées dans le contrôle du mouvement oculaire : le champ oculomoteur frontal (*Frontal Eye Field*, FEF), la région préfrontale dorsolatérale (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*, DLPFC) et le champ oculomoteur supplémentaire (*Supplementary Eye Field*, SEF).

Le champ oculomoteur frontal (*Frontal Eye Field*, FEF)

Situé à l'intersection du sillon précentral et du sillon frontal supérieur, le FEF projette directement vers le CS ou indirectement via les ganglions de la base (GB) (Hikosaka et al., 2000). Cette aire est importante pour les mouvements de grande latence (Pierrot-deseilligny et al., 1995). La lésion du FEF entraîne une augmentation de la latence des anti-saccades (Gaymard et al., 1999), ainsi qu'une augmentation de la production de saccades express notamment dans l'hémichamp ipsilésionnel (Braun. et al., 1992).

La région préfrontale dorsolatérale (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*, DLPFC)

Cette région joue un rôle important dans l'inhibition des saccades réactives vers la cible dans une tâche d'anti-saccade (Munoz and Everling, 2004). Elle est également impliquée dans la mémorisation à court-terme de positions de cibles dans une tâche de saccades mémorisées (Gaymard et al., 1999; O'Sullivan et al., 1995).

Le champ oculomoteur supplémentaire (*Supplementary Eye Field*, SEF)

Le SEF est localisé dans la région du sillon para-central. Une lésion du SEF de l'hémisphère gauche mais pas du droit, entraîne des erreurs dans l'ordre de production de séquences de saccades, en raison d'une mauvaise mémorisation de la chronologie de la séquence. Cette aire semble donc être impliquée dans le contrôle des séquences de saccades (Gaymard et al., 1993).

- Le cortex pariétal postérieur

Le champ oculomoteur pariétal (*Parietal Eye Field*, PEF) est situé dans la partie postérieure du sillon intrapariétal (équivalent à l'aire intra-pariétal latérale, LIP, chez le singe). Le PEF est

plus spécifiquement impliqué dans la production **des saccades réactives** (Pierrot-Deseilligny et al., 2003). La lésion du PEF chez l'homme entraîne en effet, une augmentation de la latence des saccades réactives mais n'a aucun effet sur la latence des saccades volontaires (Braun. et al., 1992; Pierrot-Deseilligny et al., 1991). Comme le PEF ne possède pas de connexion directe vers le générateur saccadique, le déclenchement des saccades se fait grâce aux connexions avec les aires frontales oculomotrices et aux connexions avec le CS (Lynch et al., 1985).

3.2.2. Les structures sous-corticales

- Les ganglions de la base (GB)

Appelés aussi noyaux gris centraux, ils constituent un ensemble de paires de noyaux sous-corticaux dont deux sont très importants dans le contrôle des saccades : le noyau caudé (NC) et la substance noire *pars reticulata* (SNpr). Le FEF projette sur le CS via les GB (Hikosaka et al., 2000). Ainsi, le noyau caudé reçoit des projections excitatrices du cortex et envoie des projections inhibitrices vers la SNpr. Cette dernière inhibe d'une manière tonique le CS, empêchant le déclenchement de la saccade. La production de la saccade n'est possible que lorsque l'inhibition de la SNpr est levée. Un dysfonctionnement des GB, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, entraîne un déficit dans la production des saccades volontaires ainsi que la génération non contrôlée d'un grand nombre de saccades réactives qui viennent interférer lors de tâches d'anti-saccades. Les GB sont donc impliqués dans **l'initiation des saccades volontaires** et dans **le maintien de la fixation** en empêchant la production des saccades réactives par exemple dans une tâche d'anti-saccades.

- Le cervelet

Les informations visuo-saccadiques qui viennent du cortex et du CS arrivent aussi au générateur saccadique via le cervelet. Le vermis reçoit des afférences visuelles essentiellement du tronc cérébral, et projette sur la partie caudale du noyau fastigial, qui innerve à son tour le générateur saccadique et le thalamus. L'implication des structures cérébelleuses semble être différente dans le contrôle des saccades volontaires et réactives. Les saccades réactives mobilisent principalement les aires cérébelleuses médianes et la partie caudale du noyau fastigial (Goffart and Pe, 1998; Pélisson et al., 2003; Robinson et al., 1993). La cerebellectomie du cervelet médian (vermis, parvermis, noyau fastigial) induit une hypermétrie saccadique (Optican and Robinson, 1980). Quant aux saccades volontaires, elles impliquent les aires latérales du cortex cérébelleux (Nitschke et al., 2005).

Comme on vient de l'indiquer tout au long de cette partie, les saccades réactives comme les saccades volontaires font intervenir le colliculus supérieur et la formation réticulée du tronc cérébral. Nous allons détailler dans la suite cette voie finale commune oculomotrice.

- Le colliculus supérieur (CS)

C'est une structure bilatérale, localisée au niveau du toit du mésencéphale et qui présente une structure laminaire avec trois couches superficielles (couches visuelles) et quatre couches intermédiaires ou profondes (couches motrices). Ces couches présentent des différences à la fois sur le plan anatomique et sur le plan fonctionnel (May, 2006). Le colliculus supérieur reçoit les afférences des différentes aires sensorielles et sensori-motrices et, à son tour, projette sur des structures prémotrices et motrices du tronc cérébral afin d'intégrer les informations visuelles et les transformer en commande motrice. On parle d'intégration sensori-motrice. C'est la principale structure, avec le cervelet et le FEF, qui projette sur le générateur saccadique (Moschovakis et al., 1996).

Les couches superficielles du colliculus supérieur

Ce sont des couches purement visuelles, qui reçoivent des afférences directement des cellules ganglionnaires de la rétine ou indirectement via le cortex visuel primaire. L'organisation des projections afférentes aux couches superficielles définit une carterétinotopique de l'hémichamp visuel controlatéral. Les neurones situés au niveau de la partie rostrale du CS répondent à des stimuli visuels proches de la fovéa, tandis que des neurones situés à une distance croissante au sein de la partie caudale du CS codent pour des zones de l'hémichamp progressivement plus éloignées de la fovéa sur le plan horizontal codant ainsi une direction et une amplitude saccadique horizontale de plus en plus grande. De même, les neurones situés dans des positions latérales (ou médianes) à des distances croissantes du pôle rostral du CS codent pour une amplitude et une direction saccadique verticale qui devient de plus en plus grande (de plus en plus vers le bas ou le haut). Ainsi, la position des neurones activés selon les axes rostro-caudal et médio-latéral détermine à la fois l'amplitude et la direction de la saccade sur le plan horizontal et vertical respectivement. Ces couches visuelles superficielles projettent vers les couches profondes sensori-motrices (Hall and Lee, 1997).

Les couches profondes du colliculus supérieur

Ces couches sont à la fois multisensorielles et motrices. Elles reçoivent des projections qui proviennent directement des aires occipitales, des aires pariétales postérieures, des aires frontales (notamment le FEF), des BG et du cervelet. Les couches profondes projettent à leur tour vers les structures pré-motrices de la formation réticulée pontine paramédiane (PPRF), sur le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (RIMLF), sur le complexe NPH/NVM (noyau prepositushypoglossi/noyau vestibulaire), sur les noyaux pré-cérébelleux, sur le noyau du raphé interposé (contenant les OPN) et sur le thalamus (Harting, 1977).

Le CS fait partie de la voie finale commune de la génération des saccades oculaires. Néanmoins il semble que cette structure joue un rôle accru dans le contrôle des saccades réactives comme les saccades express. En effet, la latence très courte de ces saccades express a très vite conduit à l'hypothèse que seuls le CS et le tronc cérébral sont indispensables à leur production (Fischer and Weber, 1993). Des études chez le singe ont en effet montré, d'une part qu'une lésion au niveau du FEF n'affecte pas la production des saccades express et que, d'autre part, la lésion du SC annule toute possibilité de produire des saccades express mais, en revanche, n'affecte pas la production des saccades de grande latence (Schiller et al., 1987).

3.2.3. Les muscles extra-oculaires et leur innervation

Les muscles extra-oculaires

Les mouvements oculaires peuvent être réalisés dans les trois directions (horizontale, verticale et torsionnelle) grâce à trois paires de muscles extraoculaires. Chaque paire est recrutée en fonction de la direction du mouvement et au sein d'une paire chaque muscle a une action agoniste ou antagoniste selon le sens du mouvement (Figure 6).

Les muscles droit interne et droit externe assurent respectivement, les mouvements horizontaux d'adduction (en dedans, vers le nez) et d'abduction (en dehors, vers la tempe).

Les muscles droit supérieur et droit inférieur assurent respectivement, les mouvements verticaux d'élévation et d'abaissement.

Les muscles oblique inférieur (petit oblique) et oblique supérieur (grand oblique) assurent les mouvements verticaux et les mouvements de torsion c'est-à-dire autour de l'axe optique (élévation/intorsion et abaissement/extorsion respectivement).

La vision binoculaire est assurée grâce à l'action synergique des muscles oculomoteurs. Chaque muscle a un antagoniste ipsilatéral et, dans le cas de mouvements conjugués des deux yeux, est associé au couple agoniste/antagoniste de l'autre œil. Ainsi, par exemple, le droit externe droit a comme antagonistes, le droit interne droit et le droit externe gauche et, comme agoniste, le droit interne gauche. Cette synergie obéit à deux lois :

La loi de Hering : durant un mouvement binoculaire, l'influx nerveux est envoyé en quantité égale aux muscles agonistes des deux yeux. Ainsi, quand on dirige notre regard à droite, le droit externe droit et le droit interne gauche reçoivent des influx nerveux de même intensité et au même moment.

La loi de Sherrington : l'action d'un muscle entraîne l'inhibition de son muscle antagoniste. Par exemple, une déviation du regard à droite implique la contraction du muscle droit externe droit et du droit interne gauche ce qui entraîne, en parallèle, le relâchement de leurs antagonistes respectifs, à savoir le droit interne droit et le droit externe gauche.

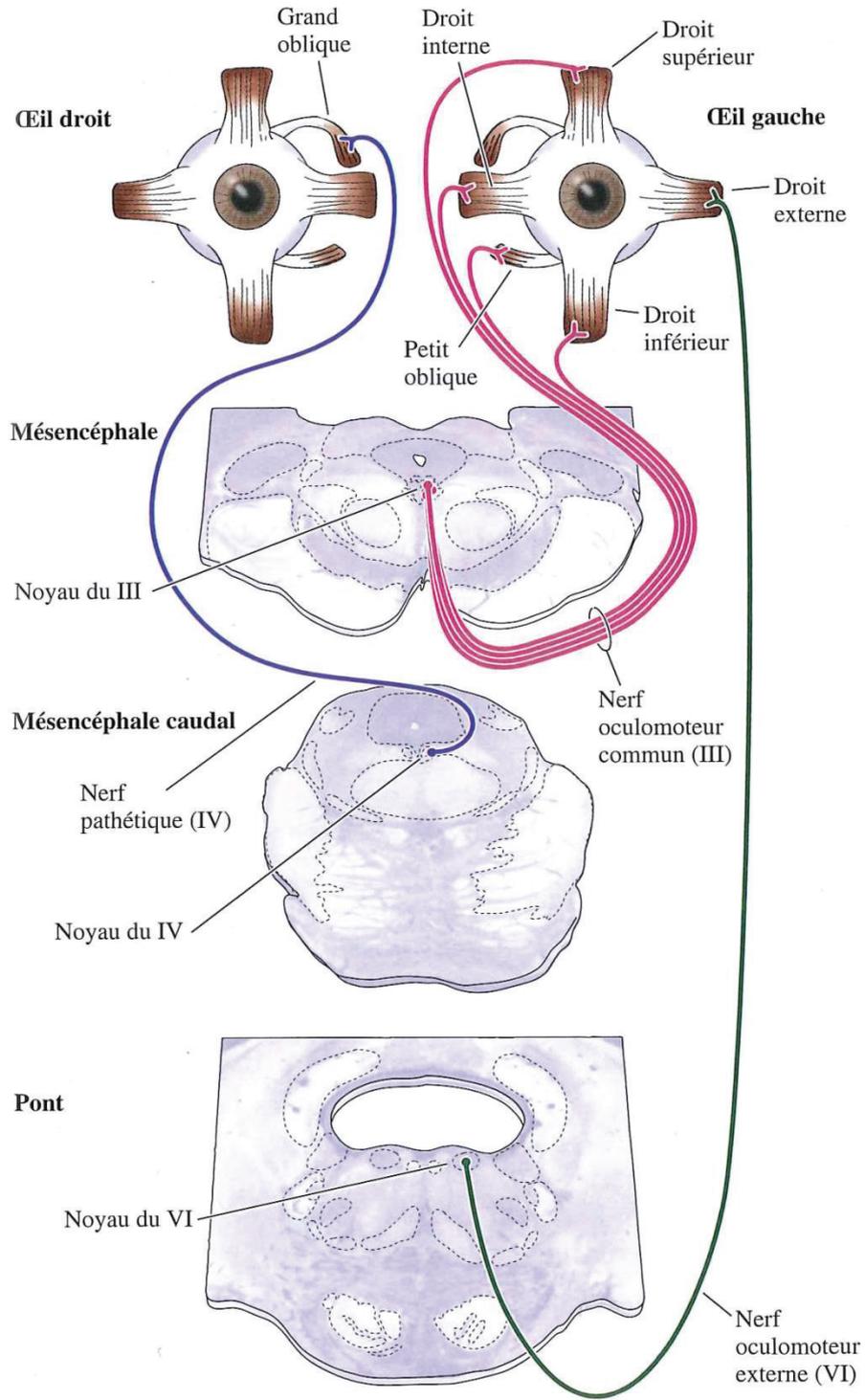


Figure 6 : Schéma de l'organisation des noyaux et des nerfs crâniens impliqués dans la commande des mouvements des yeux. Figure extraite du livre Neurosciences (Purves et al., 2005).

- **L'innervation des muscles extra-oculaires**

Ces muscles extra-oculaires sont innervés par trois nerfs crâniens (motoneurones) qui prennent leur origine dans le tronc cérébral:

Le nerf oculomoteur commun (III) innerve les muscles droit interne, droit supérieur, droit inférieur et petit oblique. Ce nerf provient du noyau moteur du III qui est situé à **l'avant du mésencéphale**.

Le nerf pathétique ou trochléaire IV innerve le muscle grand oblique et provient du noyau du IV qui est situé dans la **partie caudale du mésencéphale**.

Le nerf abducens ou oculomoteur externe (VI) innerve le muscle droit externe et provient du noyau du VI situé à **la jonction bulbo-pontique**.

3.2.4. Le générateur saccadique du tronc cérébral.

Le générateur saccadique du tronc cérébral est une voie commune pour les saccades réactives et pour les saccades volontaires.

- **Rôle des motoneurones dans la production d'une saccade**

Les saccades sont produites par la décharge de neurones moteurs (**motoneurones, MN**) qui innervent les six muscles extraoculaires. Les corps cellulaires de ces motoneurones sont localisés dans les noyaux oculomoteurs du tronc cérébral décrits ci-dessus (Figure 7). Ils présentent une décharge comprenant : une **composante phasique (pulse)** responsable du déplacement rapide de l'œil et de son arrêt, et une **composante tonique (step)** responsable du maintien de la position de l'œil après la saccade. C'est le contrôle précis de ces deux composantes, ***pulse*** et ***step***, qui permet l'exécution précise des mouvements des yeux et leur maintien en position.

- **Rôle des neurones prémoteurs dans la production d'une saccade**

Les MNs reçoivent des afférences des neurones dits **prémoteurs**. Ils sont situés dans **la formation réticulée** du tronc cérébral : la formation réticulée paramédiane pontique (FRPP) et médullaire pour les mouvements oculaires horizontaux et la formation réticulée mésencéphalique pour les mouvements verticaux (Figure 7).

La formation réticulée contient les **Short-Lead Burst Neurons (SLBN)**. Il s'agit de neurones qui présentent une bouffée d'activité à haute fréquence lors de chaque saccade et qui restent silencieux pendant les périodes de fixation de l'œil. La décharge des SLBN est en avance de 12 à 15 millisecondes par rapport à la saccade, délai présent aussi bien entre le début de la bouffée et le déclenchement de la saccade qu'entre la fin de la bouffée et la fin de la saccade. Deux catégories de SLBN sont distinguées d'après leurs rôles fonctionnels différents sur les muscles agonistes et antagonistes (Figure 8) :

Les **Excitatory Burst Neurons (EBN)** transmettent leur bouffée d'activité aux noyaux oculomoteurs ipsilatéraux par une connection excitatrice, ce qui permet d'activer les MNs innervant les muscles agonistes.

En même temps, les **Inhibitory Burst Neurons (IBN)**, qui sont stimulés par les **EBN** situés controlatéralement, présentent une décharge similaire mais qui va conduire à inhiber les MN des noyaux oculomoteurs controlatéraux pour relâcher les muscles antagonistes.

Par exemple, lors d'une saccade vers la gauche, les EBN à gauche s'activent et stimulent les MN innervant les muscles agonistes (droit latéral gauche et droit médian droit) alors que les IBN à gauche s'activent et inhibent les MN innervant les muscles antagonistes (droit médian gauche et droit latéral droit). La vitesse du déplacement de l'œil au cours de la saccade est proportionnelle à la fréquence des bouffées de décharge des EBN et des MN tandis que son amplitude est proportionnelle au nombre de potentiels d'action dans la bouffée de ces mêmes neurones. A l'issue de la saccade, le maintien de l'œil dans sa nouvelle position est assuré par des neurones dits intégrateurs qui transforment l'activité phasique *pulse* en activité tonique *step* (selon une opération semblable à une intégration mathématique). Une autre population de neurones est constituée de neurones omnipauses (OPN) qui exercent sur les EBN et IBN une activité tonique inhibitrice lors des périodes de fixation, afin d'empêcher tout déclenchement intempestif du générateur saccadique (Ramat et al., 2007). Ces OPN sont donc caractérisés par une décharge continue qui s'interrompt dès qu'une saccade se produit, indépendamment de sa direction et de son amplitude, cette pause d'activité étant indispensable à l'exécution de la saccade.

Il existe donc un générateur saccadique pour **les mouvements horizontaux** et un autre pour **les mouvements verticaux**.

Les **mouvements horizontaux** dépendent des muscles droits externes et internes, ainsi que des neurones EBN de la FRPP qui projettent sur le noyau **du nerf abducens ou oculomoteur externe (VI)** du côté ipsilatéral, et des IBN de la FRPP qui projettent sur le noyau du VI controlatéral.

Les **mouvements verticaux** sont contrôlés par deux régions situées dans la partie rostrale de la formation réticulaire mésencéphalique : le noyau interstitiel rostral du **faisceau longitudinal médian**, et le **noyau interstitiel de Cajal**. Les EBN se trouvent dans le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian et les IBN dans le noyau interstitiel de Cajal.

Pour tous les mouvements (horizontaux ou verticaux), les OPN localisés dans le noyau interstitiel du raphé sont impliqués, et jouent le rôle de déclencheur autorisant la survenue d'une saccade (Büttner-Ennever et al., 1988).

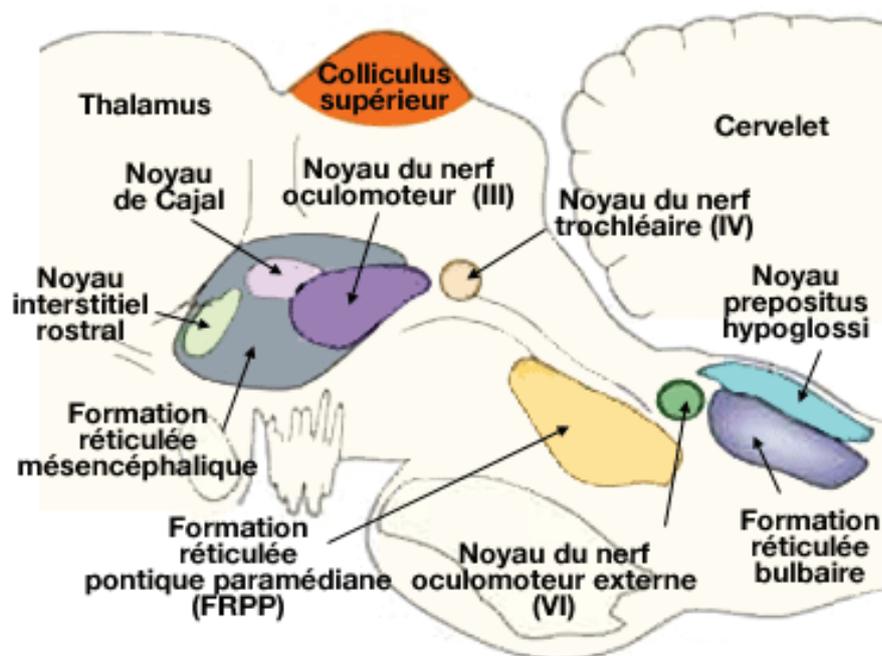


Figure 7 : Localisation des noyaux oculomoteurs et des différentes structures composant le générateur saccadique. Figure extraite de (Sparks, 2002)

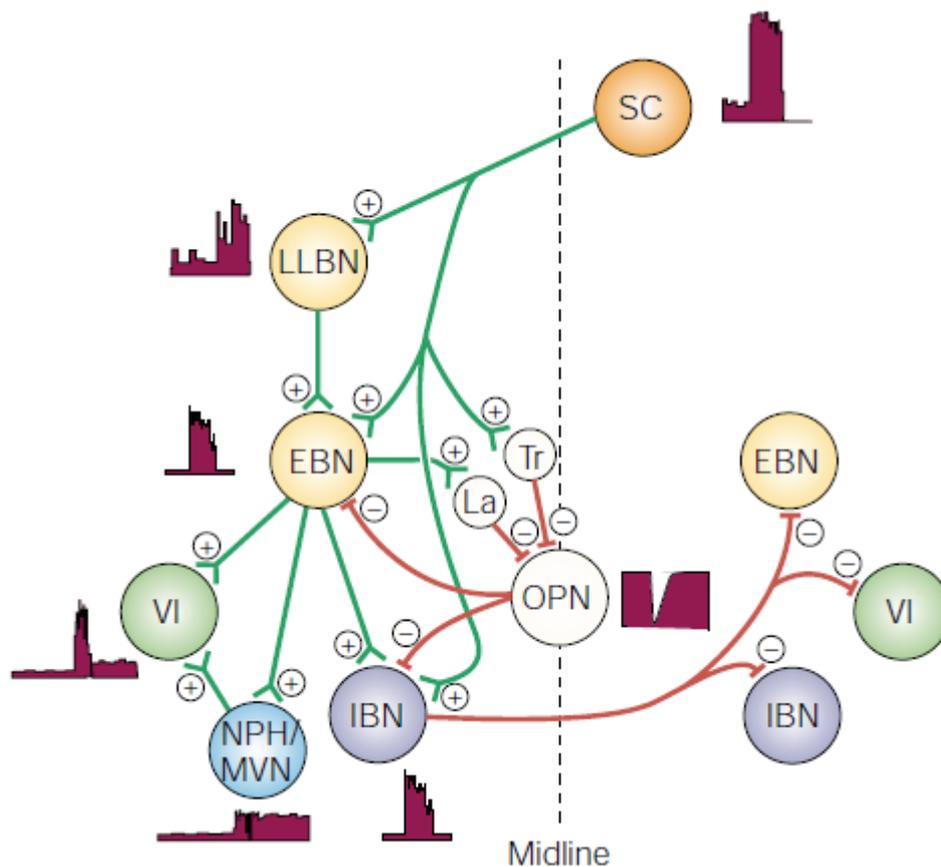


Figure 8 : Diagramme des connexions anatomiques des neurones impliqués dans la production des saccades oculaires. VI : Motoneurones *abducens*, EBN : *Excitatory Burst Neuron*, IBN : *Inhibitory Burst Neuron*, LLBN : *Long-Lead Burst Neuron*, NPH/MVN : neurones du complexe formé par le *nucleus prepositus hypoglossi* et le noyau vestibulaire médian, OPN: *Omnipause Neuron*, SC : *Superior Colliculus*. Figure extraite de (Sparks, 2002).

3.3. Fonctionnement global

Les informations visuelles sont **transformées** en signal nerveux au niveau de **la rétine**. L'information quitte la rétine par le biais des axones des **cellules ganglionnaire** de la rétine. Ces axones forment le nerf optique. Une partie des nerfs se croise au niveau du chiasma optique de manière à ce que l'information en provenance d'un hémichamp visuel se projette sur l'hémisphère controlatéral. Après cette décussation partielle, les radiations optiques se divisent en deux branches principales : **la voie retino-tectale** qui projette sur les couches superficielles du CS et **la voie géniculostriée** (80% des fibres totales) qui connecte la rétine au CGL puis au cortex visuel strié (V1).

L'aire intra-pariétale (**LIP**) dans le cortex pariétal postérieur est l'interface entre les processus sensoriel et moteur. Le LIP projette à la fois sur les couches intermédiaires du CS et les champs oculomoteurs frontaux (**FEF, SEF, DLPFC**). En parallèle, toutes ces régions frontales projettent à leur tour sur le CS, soit directement, soit indirectement via les **BG** (Hikosaka et al., 2000).

Les saccades oculaires sont aussi sous le contrôle du **cervelet** qui projette sur les aires corticales frontale et pariétale via le thalamus, ainsi que sur le CS et sur la formation réticulée du tronc cérébral. Enfin, Le CS projette sur les **générateurs saccadiques** de la formation réticulée pontique et mésencéphalique (Hopp and Fuchs, 2004; Munoz and Everling, 2004), (Figure 9).

Il existe donc plusieurs voies, selon le type des saccades, par lesquelles le générateur saccadique du tronc cérébral est activé. Ce dernier est, quant à lui, recruté pour tout type de saccades, puisqu'il comporte les **motoneurones** qui permettent la contraction **des muscles extra-oculaires** et le mouvement des yeux vers la position cible.

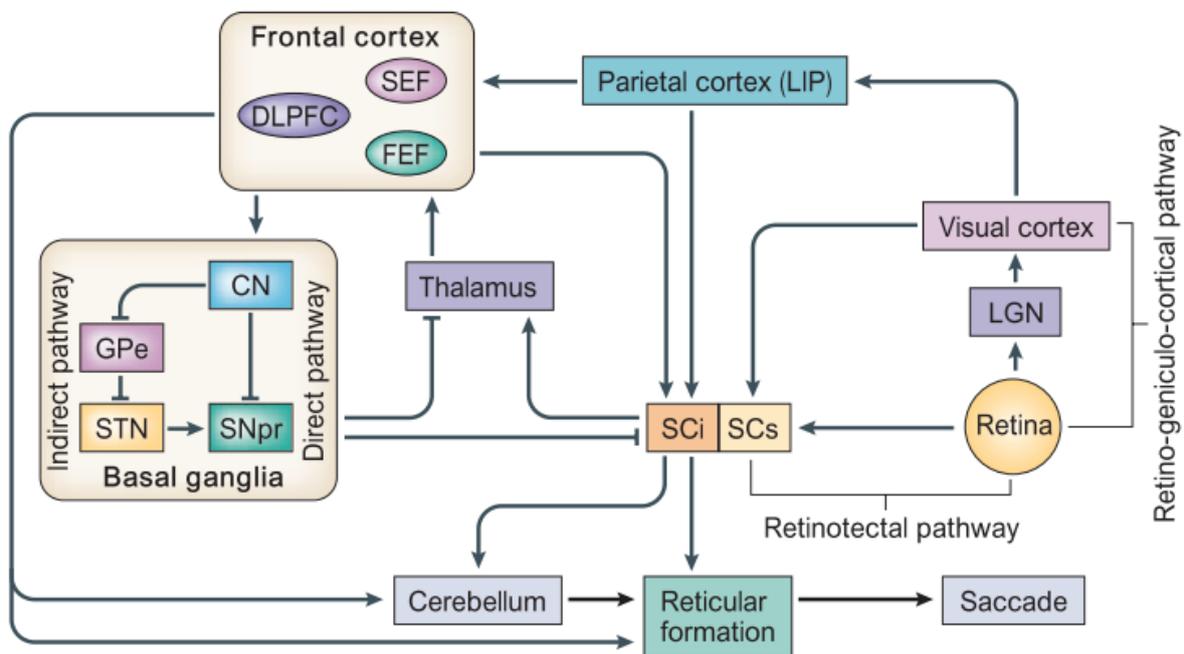


Figure 9 : Circuits impliqués dans la production des saccades visuellement guidées. Le corps géniculé latéral (LGN), l'aire latérale intra-pariétale (LIP), les champs oculomoteurs frontaux (FEF, SEF, DLPFC), les noyaux des ganglions de la base (CN, SNpr, STN, GPe), les couches superficielles (SCs) et intermédiaires (SCi) du colliculus supérieur (Munoz and Everling, 2004).

CHAPITRE II : L'adaptation des saccades

Dans le premier chapitre, nous avons discuté du rôle et des caractéristiques des saccades oculaires. Nous avons précisé que les saccades sont des mouvements balistiques, autrement dit, une fois que la saccade est déclenchée, la trajectoire de l'œil ne peut être recalculée si la cible a changé de position entre temps. Cette difficulté à corriger une erreur survenant pendant la saccade est en grande partie liée à la rapidité des saccades et au phénomène de suppression saccadique. Par conséquent, notre système saccadique est en contrôle permanent afin d'éviter ou corriger des erreurs qui pourraient durablement affecter le système visuel. Ces dernières peuvent découler de facteurs physiologiques (croissance, vieillissement, fatigue) ou pathologiques (désordres neurologiques, dysfonctionnement musculaires). Ce contrôle qui maintient la précision des saccades tout au long de notre vie est assuré par les mécanismes **d'adaptation saccadique**.

1. Mise en place de l'adaptation saccadique

1.1. Dans le cas de perturbations pathologiques

L'adaptation saccadique a été clairement mise en évidence chez les patients ainsi que chez les singes suite à une parésie des muscles extra-oculaires (Abel et al., 1978; Kommerell et al., 1976; Optican and Robinson, 1980) qui entraîne une hypométrie saccadique. Dans l'étude de (Kommerell et al., 1976), les auteurs présentent les données d'un patient qui souffre d'une paralysie unilatérale du nerf moteur oculaire externe à gauche. Le patient a toujours utilisé son œil gauche pour la fixation car ce dernier présente une acuité visuelle plus élevée que l'œil sain. Le patient effectue des saccades avec une amplitude correspondante à l'excentricité de la cible avec son œil parétique mais des saccades très hypométriques avec l'œil sain. En plaçant un patch pendant 3 jours sur l'œil atteint, forçant le patient à utiliser l'œil sain pour fixer des cibles visuelles, le gain des saccades de cet œil sain redevient normométrique alors que le gain des saccades de l'œil parétique devient hypométrique. Dans l'étude de (Abel et al., 1978), un patient atteint d'une parésie du muscle droit interne de l'œil droit suite à une paralysie partielle du nerf III, effectue initialement des saccades hypométriques vers la gauche. L'œil normal est alors occulté par un cache, forçant le patient à utiliser l'œil parétique pour fixer des cibles visuelles. Au bout de 4 jours, l'amplitude des saccades de l'œil droit augmente progressivement pour redevenir normométrique alors que celle de l'œil sain devient hypermétrique pour les saccades dirigées à gauche mais normométrique pour celles dirigées à droite. Ces observations démontrent

la sélectivité de l'adaptation en fonction de la direction des saccades. Au 6^{ème} jour, le cache est mis cette fois sur l'œil droit parétique, ce qui tend l'œil gauche (sain) à effectuer à nouveau des saccades normométriques dans les deux directions, montrant ainsi un retour de la précision des saccades suite à l'exposition quotidienne de l'œil aux stimuli visuels.

Chez le singe (Optican and Robinson, 1980), une parésie oculaire a été induite de façon invasive, en procédant à un affaiblissement chirurgical (ténectomie) des muscles droit interne et droit externe d'un œil. L'œil opéré produit des saccades hypométriques avec un gain proche de 50% tandis que celles de l'œil sain sont normométriques. Après 5 jours de vision monoculaire par l'œil opéré (cache placé sur l'autre œil), les saccades de cet œil augmentent progressivement jusqu'à devenir normométriques alors que celles de l'œil normal sont devenues très hyperméttriques (Figure 10). Ces résultats montrent pour la première fois l'existence d'un mécanisme de plasticité saccadique chez le singe et ont été reproduits par Scudder et al (1998).

Ces trois études montrent clairement que l'hypométrie des saccades effectuées par l'œil atteint est progressivement corrigée en quelques jours grâce à une adaptation en augmentation de gain. Ces études permettent de montrer l'existence d'un mécanisme d'adaptation saccadique permettant de préserver des mouvements conjugués des deux yeux.

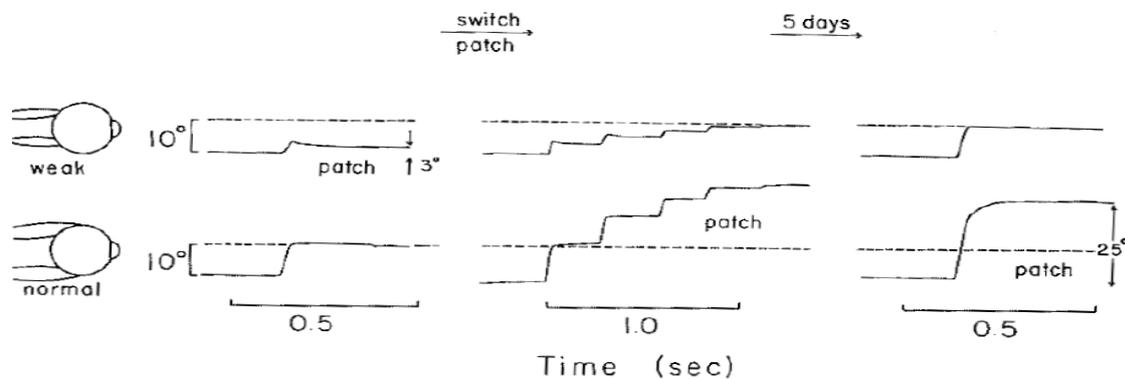


Figure 10 : Adaptation des saccades chez un singe ayant subi un affaiblissement des muscles extra-oculaires. Figure extraite d'Optican and Robinson, (1980).

1.2. Au laboratoire

On peut étudier le système saccadique au laboratoire grâce au paradigme psychophysique non invasif qui a été développé par (McLaughlin, 1967) (Figure11). Ce protocole, appelé protocole de double saut de cible, consiste à produire une saccade en réponse à l'apparition d'une cible visuelle en périphérie d'un point de fixation (premier saut de cible) et, durant cette saccade primaire, à déplacer la cible à une nouvelle position (deuxième saut ; saut intra-

saccadique : ISS). Le sujet ne perçoit pas le saut en raison du phénomène de suppression saccadique (Bridgeman et al., 1975) **et lorsque le déplacement de la cible n'est pas trop ample (moins du tiers de l'amplitude initiale** (Campbell and Wurtz, 1978). Ce deuxième saut induit une erreur artificielle entre la position finale de l'œil et la nouvelle position de la cible. A la fin de la première saccade, le sujet corrige inconsciemment cette erreur par **une saccade de correction** pour atteindre la nouvelle position. La répétition de ces erreurs induit une modification progressive de l'amplitude des saccades primaires qui vont atteindre une position de plus en plus proche de la deuxième position de la cible et une disparition progressive des saccades de correction.

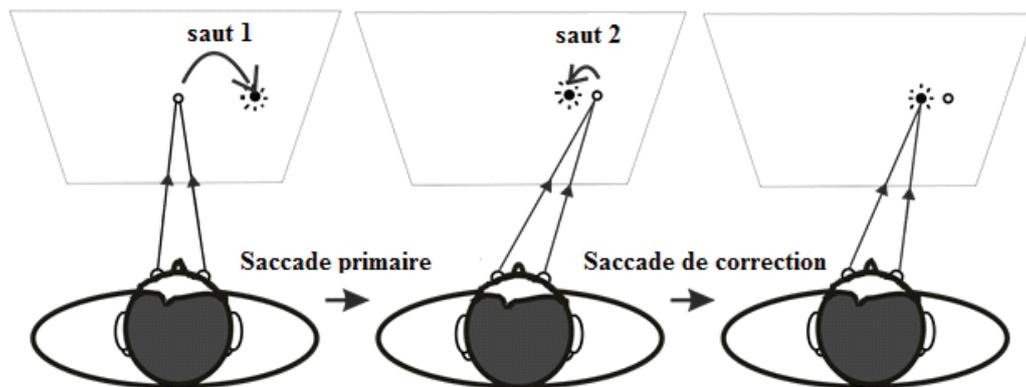


Figure 11 : Le paradigme de double saut de cible comme décrit par McLaughlin (1967). Le sujet fixe un point central. A la disparition de ce point de fixation une cible périphérique apparaît (saut 1). A la détection de la saccade primaire, la cible est déplacée vers une nouvelle position (saut 2). Après la fin de la saccade primaire, une saccade de correction est induite pour corriger l'erreur induite entre la position finale des yeux et la nouvelle position de la cible. La répétition de ce type d'essais va progressivement modifier l'amplitude de la saccade primaire (réduction de l'amplitude dans ce cas) et l'amplitude et la fréquence de la saccade de correction.

1.3. Comparaison entre les deux modèles expérimentaux

Ces deux méthodes permettent d'explorer les caractéristiques dynamiques et fonctionnelles de l'adaptation saccadique, la première davantage dans un contexte clinique tandis que la seconde, non invasive, peut être appliquée dans de très nombreuses situations mettant en jeu différents types de saccades.

Depuis les travaux de McLaughlin (1967), les études utilisent majoritairement cette méthode non invasive. Mais la question est de savoir si elle sollicite les mêmes mécanismes adaptatifs que ceux mis en jeu par l'affaiblissement des muscles extra-oculaires. En effet, en comparant les deux techniques, on observe que l'adaptation induite par la ténectomie des muscles extra-oculaires est une **adaptation à long terme** qui ne se met en place qu'après 5 jours. A l'inverse,

l'adaptation induite par le protocole de double saut au laboratoire est une **adaptation à court terme** qui se développe au bout de quelques essais (à partir 60 essais). Cette différence temporelle suggère que ces deux types d'adaptation relèveraient peut-être de mécanismes différents.

Afin de tester cette hypothèse, (Scudder et al., 1998) ont comparé, chez le singe, ces deux méthodes induisant l'adaptation des saccades. Pour ce faire, ils ont, dans un premier temps, utilisé le paradigme du double saut (McLaughlin, 1967) avant de réaliser une ténectomie au niveau de l'œil gauche. Pour les mêmes positions de cibles et le même nombre d'essais, l'adaptation induite suit un décours temporel similaire dans les deux méthodes. Ce résultat suggère donc, au contraire, qu'un même type d'adaptation serait induit par ces deux méthodes. Ce point fait toujours actuellement débat.

Durant tous mes travaux de thèse, nous avons utilisé le paradigme du double saut afin d'induire l'adaptation des saccades réactives et volontaires.

Dans les parties qui suivent nous allons discuter des caractéristiques générales de l'adaptation (les différentes mesures, le champ d'adaptation les différents types d'adaptation selon le type de saccade et le saut intra-saccadique) et ses caractéristiques dynamiques (les signaux de déclenchement, l'effet sur la séquence principale, etc)

2. Caractéristiques générales de l'adaptation saccadique.

2.1. Décours temporel de l'adaptation

Généralement, l'adaptation en diminution d'amplitude chez l'homme se met en place au bout d'une dizaine de minutes et nécessite généralement une centaine d'essais (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Watanabe et al., 2000) bien qu'elle ait pu être induite exceptionnellement au bout de 6 essais (McLaughlin, 1967). Cependant, chez les primates, elle peut nécessiter jusqu'à une heure, soit 1000 à 3000 essais (Kojima et al., 2004; Shafer et al., 2000; Straube et al., 1997). Les raisons de cette différence sont encore peu connues.

Le décours temporel de l'adaptation, autrement dit l'évolution de l'amplitude ou du gain de la saccade primaire en fonction des essais, suit, chez l'homme ou chez le singe, **une forme exponentielle** quel que soit le type de saccades (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Fujita et al., 2002; Pélisson et al., 2010; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997). Ce décours temporel montre deux phases : **une première phase rapide** suivie par **une deuxième phase moins rapide** jusqu'à atteindre une stabilité de l'adaptation (Miller et al., 1981; Scudder et al., 1998). Le fait

que le gain change de façon progressive et non soudaine en fonction des essais, suggère que les sujets n'adoptent aucune stratégie consciente particulière en réaction au saut de cible (Figure12). De plus, comme détaillé dans les paragraphes suivants sur la rétention de l'adaptation, l'adaptation est caractérisée par une rétention parfois assez longue (plusieurs jours), ce qui constitue un argument supplémentaire en défaveur d'une réponse stratégique de la part des sujets.

Le taux d'adaptation, qui représente l'asymptote du décours temporel, varie considérablement entre les sujets d'une part, et pour un même sujet entre différentes sessions d'autre part (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens and Van Opstal., 1994; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997). Enfin, le taux d'adaptation reste inférieur au taux d'adaptation optimal par rapport à la taille du saut intra-saccadique. En d'autres termes, l'adaptation est incomplète (Deubel et al., 1986; Miller et al., 1981; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997).

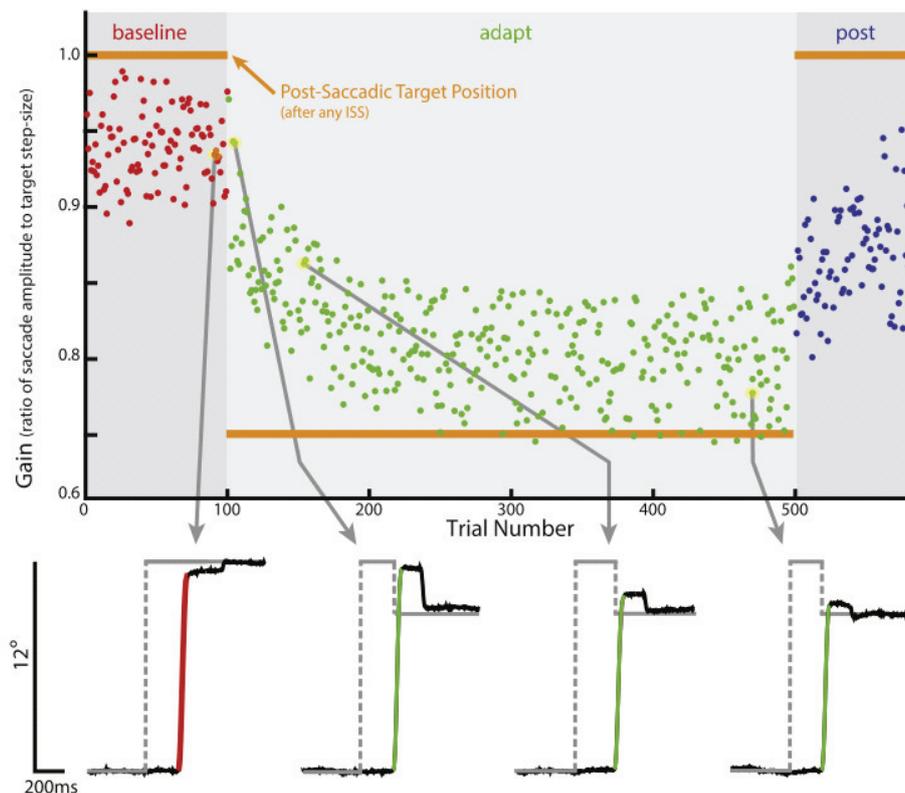


Figure 12 : Changement de gain durant l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude chez l'homme. Le gain saccadique, qui est légèrement inférieur à 1 durant la phase baseline (avant l'adaptation : en absence de saut intra-saccadique), diminue progressivement dès l'introduction du saut intra-saccadique (ISS). A la fin de la phase d'adaptation, l'adaptation est incomplète par rapport à la position finale de la cible (trace orange). En post-adaptation, en absence de ISS, le gain augmente progressivement vers le niveau de la baseline. Figure extraite de (Herman et al., 2013).

2.2. Type d'adaptation saccadique

L'adaptation saccadique dépend du type de saccades, saccades réactives ou saccades volontaires, mais aussi de la direction du saut intra-saccadique, adaptation en diminution d'amplitude (*backward*) ou adaptation en augmentation d'amplitude (*forward*). La répétition des essais en faisant sauter la cible vers l'intérieur, c'est-à-dire vers une position moins excentrée que la position initiale, induit une diminution progressive de l'amplitude de la saccade primaire (Figure 13A). A l'inverse, la répétition des essais en faisant sauter la cible vers l'extérieur, c'est-à-dire dans la même direction que la saccade primaire, induit une augmentation progressive de cette dernière (Deubel et al., 1986; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997); (Figure 13B).

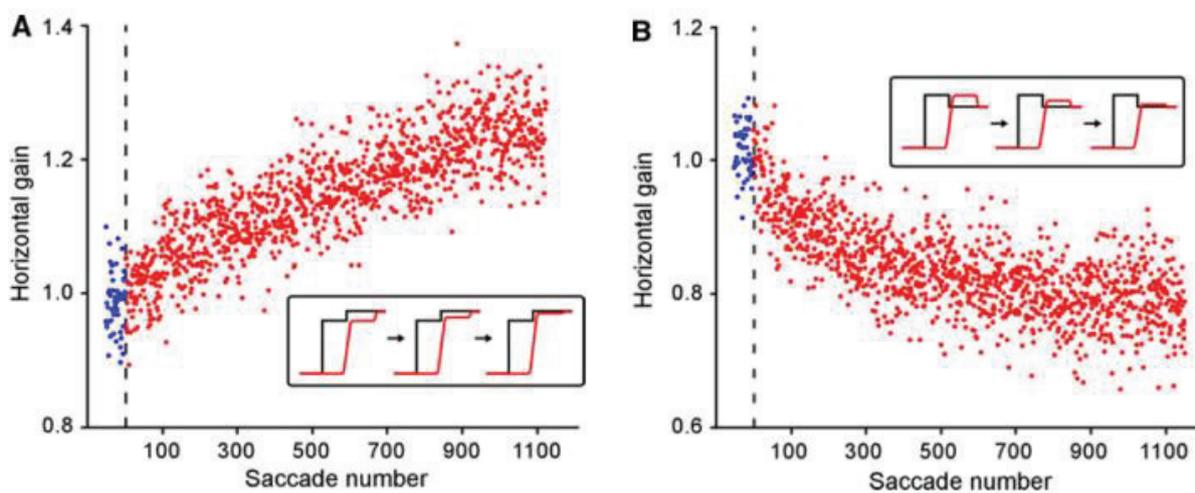


Figure 13 : Décours temporel de l'adaptation chez le singe. Gain des saccades dirigées vers une cible à 10° représenté en fonction des essais. (A) Augmentation d'amplitude induite par un saut intra-saccadique de 35%. (B) Diminution d'amplitude induite par un saut intra-saccadique de 35%. Les symboles en bleu présentent la phase avant l'adaptation (pré-adaptation) et en rouge la phase d'adaptation. Figure extraite de (Iwamoto and Kaku, 2010).

La mise en place de l'adaptation dépend du sens du déplacement intra-saccadique de la cible. L'adaptation en *forward* est beaucoup plus difficile à atteindre que l'adaptation en *backward*, comme le montrent la durée du décours temporel et le taux de changement d'amplitude atteint à la fin de l'adaptation (Bahcall and Kowler, 2000; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouillères et al., 2009; Scudder et al., 1998; Semmlow et al., 1989; Straube and Deubel, 1995; Straube et al., 1997; Tian et al., 2009); (Figure 14). Cette différence trouverait son origine dans l'hypométrie initiale du système saccadique (Becker, 1989). Cette hypométrie est un avantage dans le sens où cela permet d'atteindre la cible plus rapidement en moyenne (Henson, 1978; McLaughlin, 1967; Miller et al., 1981), en particulier parce que la latence des saccades correctives dans la même direction que la saccade primaire est plus courte que la latence des

saccades correctives dans le sens opposé à la saccade primaire. Une autre explication a été avancée par (Semmlow et al., 1989). Ces auteurs suggèrent que **l'augmentation des saccades impliquerait une modification de la représentation de la position finale désirée (*remapping*)** alors que **la diminution d'amplitude refléterait une réduction globale du gain de la transformation visuo-motrice**. Le *remapping* prendrait plus de temps (car plus complexe) que la modification du gain de la transformation visuo-motrice. Une explication semblable a été proposée dans l'étude de Ethier et al (2008a) pour l'adaptation en *forward* alors que l'adaptation en *backward* résulterait d'un changement du «modèle interne» impliqué dans le contrôle saccadique par rétroaction («feedback interne»).

Ces résultats qui indiquent une différence entre les mécanismes de l'adaptation en *forward* et en *backward* ont été confirmés chez les patients cérébelleux (Golla et al., 2008) et le singe (Kojima et al., 2004). Dans l'étude de Golla et collaborateurs, les auteurs proposent que l'adaptation en *backward* repose sur une fatigue non compensée alors que l'adaptation des saccades en *forward* refléterait des mécanismes actifs qui compenseraient l'effet de la fatigue sur les saccades.

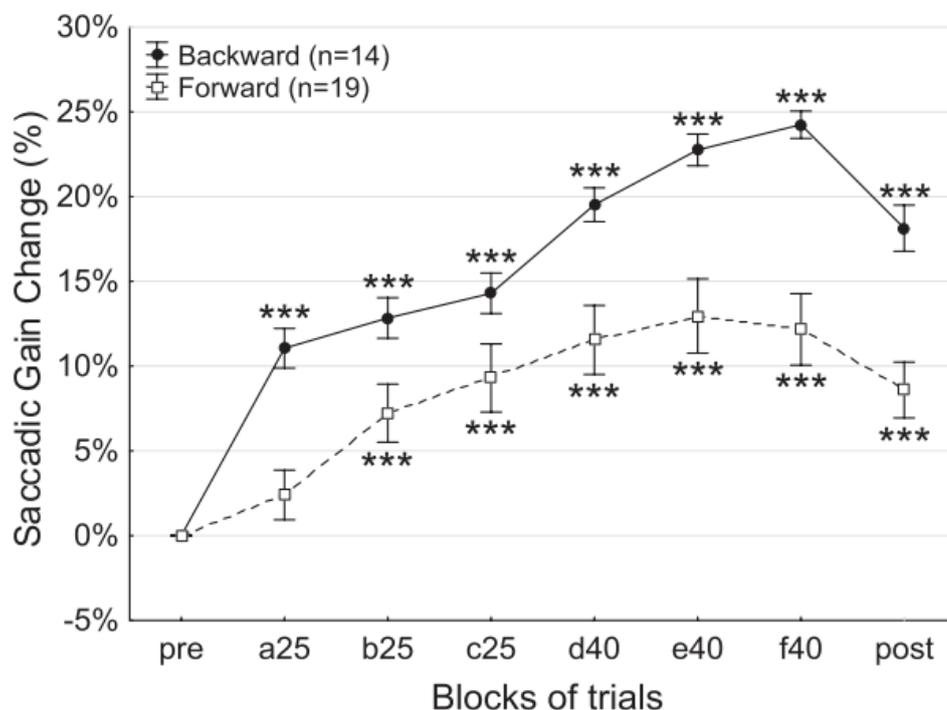


Figure 14 : La moyenne du changement de gain en fonction des blocs d'essais pour l'adaptation en diminution d'amplitude (●, n=14 sujets) et en augmentation d'amplitude (□, n=19 sujets). Les blocs sont constitués d'un bloc de pré-adaptation (pre), 6 blocs d'adaptation avec un saut intra-saccadique de 25% (a25, b25, c25) puis 40% (d40, e40, f40) et enfin un bloc de post-adaptation (post). Les *** indiquent les changements significatifs de gain par rapport au bloc de pré-adaptation. Figure extraite de (Panouillères et al., 2009).

2.3. Les caractéristiques dynamiques de l'adaptation saccadique

2.3.1. Signal d'erreur de l'adaptation saccadique : l'origine de l'adaptation

La répétition d'une erreur entre la position de l'œil et la position de la cible à atteindre induit l'adaptation d'une façon progressive. Miller et collaborateurs en 1981 ont suggéré l'existence **d'un signal d'erreur** qui déclenche l'adaptation saccadique. La nature de ce signal d'erreur a fait l'objet de plusieurs études.

L'hypothèse selon laquelle le signal d'erreur a une source **proprioceptive** -la proprioception des muscles extra-oculaire- a été rejetée par l'étude de (Lewis et al., 2001). En effet, la déafférentation bilatérale totale des muscles extra-oculaires réalisée chez deux singes n'induit pas de déficit de l'adaptation saccadique.

Une autre hypothèse postule que ce signal est d'origine motrice (**Hypothèse motrice**), c'est-à-dire que le signal d'erreur est directement lié à la production des saccades de correction. En effet, la commande motrice de la saccade de correction contient l'information d'une erreur entre la position finale de l'œil après la saccade primaire et la cible après le saut. Cependant, certaines études montrent que **les saccades de corrections ne sont pas utiles** pour déclencher une adaptation chez l'homme (Bahcall and Kowler, 2000) et chez le singe (Noto and Robinson, 2001; Wallman and Fuchs, 1998), suggérant donc que le signal d'erreur n'est pas d'origine motrice.

Une troisième hypothèse stipule que le signal d'erreur est purement visuel et correspond à l'**erreur rétinienne**, à savoir l'estimation visuelle de la distance entre la position de la cible et la position finale de la saccade primaire effectuée vers la cible (**Hypothèse visuelle ou sensorielle**). Cependant, certaines études montrent que le signal d'erreur n'est pas purement visuel (Bahcall and Kowler, 2000; Collins and Wallman, 2012; Henson, 1978). En effet, en absence complète d'information visuelle, l'amplitude des grandes saccades (28° et 34°) peut augmenter progressivement, suggérant une adaptation sans erreur visuelle (Bonnetblanc and Baraduc, 2007). De plus, le fait de supprimer toute erreur visuelle en remplaçant la cible au niveau fovéal après l'exécution d'une saccade induit aussi des modifications d'amplitude de ces saccades (Havermann and Lappe, 2010) mais voir (Ethier et al., 2008b). Enfin, certains résultats détaillés ci-dessous sont en faveur d'une hypothèse alternative à l'hypothèse visuelle.

Dans leur étude, (Wong and Shelhamer, 2011) ont fait sauter la cible légèrement en arrière de sorte que la saccade primaire reste hypométrique par rapport à la cible à atteindre après le saut. Ainsi, selon les hypothèses motrice et visuelle, l'adaptation devrait se faire dans le sens d'une augmentation d'amplitude. Contrairement à cette prédiction, les résultats montrent une

diminution progressive de l'amplitude des saccades. Sur la base de cette étude, les auteurs ont suggéré que le signal d'erreur à l'origine de l'adaptation saccadique résulte de **la différence entre l'erreur rétinienne réelle après la saccade primaire et la prédiction de cette erreur avant l'exécution de la saccade primaire (Hypothèse d'erreur de prédiction).**

Quelle que soit la nature du signal d'erreur, ce dernier doit être présent pendant une durée suffisante au cours de la période post-saccadique pour optimiser le taux d'adaptation. En effet, la cible déplacée doit être maintenue au minimum 80 ms lors de la période post-saccadique pour initier les mécanismes d'adaptation en diminution d'amplitude chez le singe (Shafer et al., 2000). Par ailleurs, il a été montré chez l'homme que cette durée est différente selon le type de saccades. En effet, l'étude de Panouillères et al (2011) montre que l'adaptation des saccades volontaires demande une durée de présentation de cible post-saccadique plus grande (50 ms) pour atteindre le niveau d'adaptation optimal par rapport à l'adaptation des saccades réactives (15ms).

Une autre façon aussi d'induire l'adaptation saccadique est de déplacer la cible en arrière ou en avant au début de la saccade primaire et de la faire disparaître avant la fin de cette saccade. Dans ce cas, l'information visuelle contribuant au signal d'erreur est purement **intra-saccadique**. Malgré cela, une adaptation saccadique très significative peut être induite, même lorsque la durée de la cible est très courte (10 ms pendant la phase de décélération de la saccade) (Panouillère et al., 2013).

2.3.2. Propriétés dynamiques des saccades

Nous allons discuter maintenant si différents paramètres dynamiques de la saccade comme la latence, la durée, la vitesse ainsi que la séquence principale sont également affectés par ce mécanisme.

Dans l'étude de Ethier et al (2008a), les auteurs ont réalisé une comparaison précise des paramètres dynamiques de saccades entre une condition d'adaptation et une condition contrôle. Ils ont testés sur 5 sujets l'adaptation des saccades réactives en *backward* et, sur 5 autres sujets, l'adaptation en *forward*. Chaque sujet a réalisé ensuite une session contrôle (sans double saut de la cible) dans laquelle l'excentricité de la cible correspondait aux positions terminales des saccades qu'il avait préalablement effectuées lors de la session d'adaptation. Les résultats montrent que l'adaptation en *backward* réduit la vitesse des saccades, leur accélération et leur décélération mais augmentent leur durée par rapport aux saccades contrôles non adaptées (Figure

15). Concernant l'adaptation en augmentation d'amplitude en revanche, ces paramètres restent identiques entre saccades adaptées et saccades contrôles.

Ces résultats ont été interprétés comme l'existence de deux mécanismes adaptatifs différents pour le *forward* et le *backward* des saccades réactives. D'une part, concernant l'adaptation en *backward*, les changements de paramètres dynamiques de la saccade sont compatibles avec une modification du rétrocontrôle interne de la saccade en cours d'exécution. D'autre part, concernant l'adaptation en *forward*, le maintien des paramètres dynamiques est compatible avec l'hypothèse de *remapping*. Cette hypothèse a également été proposée par (Hernandez et al., 2008). Ces modifications des paramètres dynamiques ont été observées dans certaines études (Collins et al., 2008; Frens and Van Opstal., 1997), mais pas dans d'autres (Alahyane and Pélisson, 2005; Straube and Deubel, 1995). Cette différence peut être expliquée par la diversité des protocoles expérimentaux et le contexte environnemental.

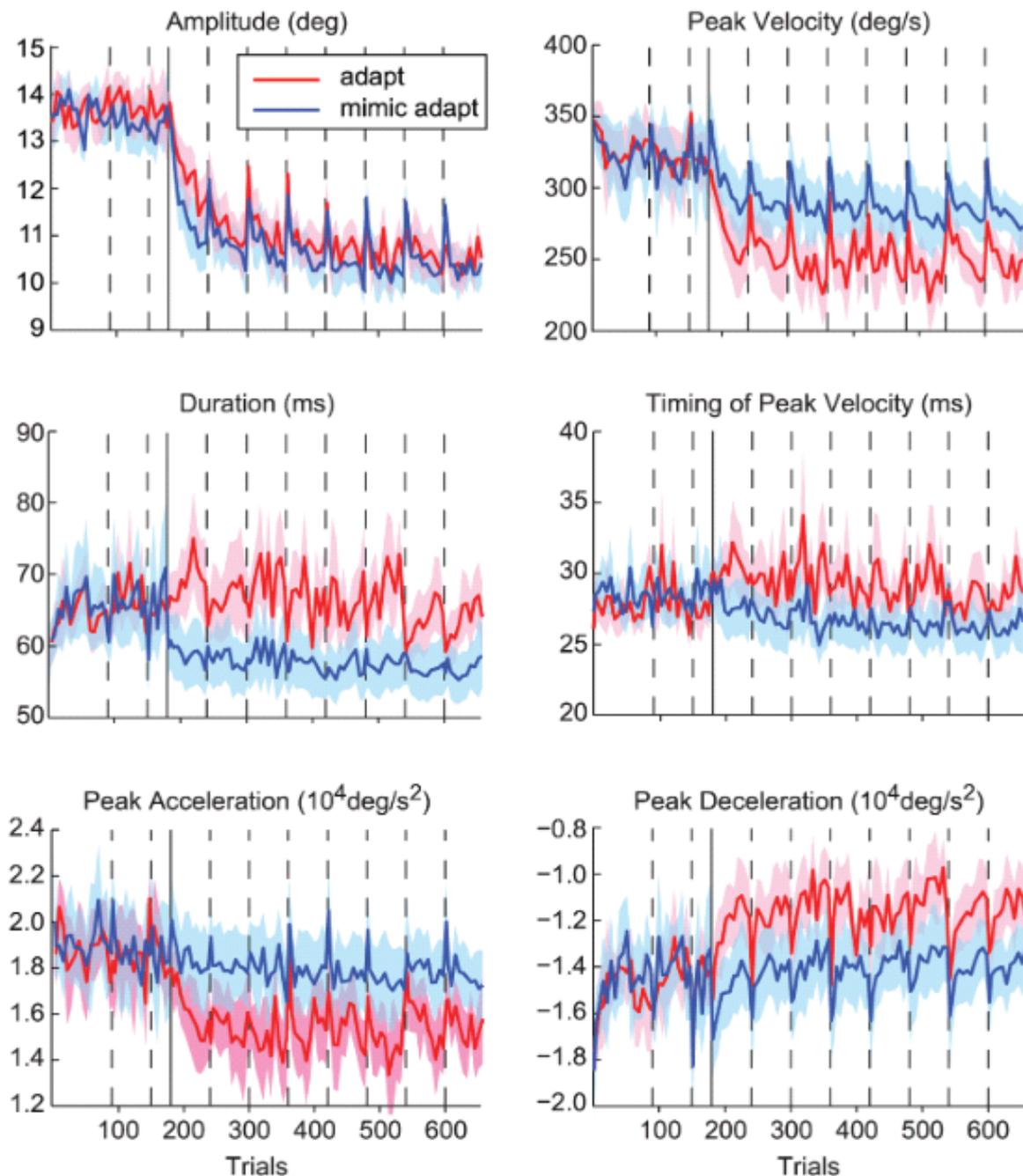


Figure 15: Evolution des paramètres saccadiques (amplitude, vitesse et durée) au cours des essais durant l'adaptation en diminution d'amplitude (tracé rouge) et pendant une session contrôle (tracé bleu) au cours de laquelle la position de la cible varie d'essais à essais (mais reste stationnaire pendant la saccade) de manière à produire des saccades de même amplitude que lors de la session d'adaptation. Figure extraite d'(Ethier et al., 2008a).

2.3.3. Propriétés métriques des saccades : champ d'adaptation

L'adaptation des saccades induite par le paradigme du double saut est spécifique de la direction et de la taille (amplitude) de la saccade adaptée, c'est à dire du **vecteur** de la saccade.

On parle de transfert de l'adaptation saccadique dans le cas où l'adaptation d'une saccade de vecteur donné va produire des modifications d'autres saccades d'un autre vecteur (d'amplitude et/ou direction différente). Ce transfert d'adaptation est quantifié par le rapport entre le changement

de gain des saccades non adaptées sur le changement de gain des saccades adaptées. On parle de **transfert complet** (proche de 100%) dans le cas où les saccades non adaptées présentent le même changement de gain que les saccades adaptées, et de **transfert nul** (proche de 0%) si les saccades non adaptées ne sont pas affectées du tout.

L'adaptation des saccades dans une direction ne se transfère pas aux saccades produites dans la direction opposée. Par exemple, l'adaptation des saccades à droite ne se transfère pas aux saccades à gauche et vice versa (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens and Van Opstal., 1997; Miller et al., 1981; Scudder et al., 1998; Straube et al., 1997). Cette observation montre que les mécanismes d'adaptation des saccades sont latéralisés.

L'adaptation des saccades réactives de direction, amplitude et position initiale données se transfère aux saccades qui présentent **le même vecteur** que la saccade adaptée (même amplitude et direction) quelque soit la position de départ des yeux (Albano, 1996; Deubel et al., 1986; Frens and Van Opstal., 1994; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Scudder et al., 1998; Semmlow et al., 1989; Straube et al., 1997; Wallman and Fuchs, 1998).

Le transfert d'adaptation aux saccades qui ont un vecteur différent de la saccade adaptée diminue proportionnellement à l'écart vectoriel avec la saccade adaptée (Figure 16A). Aucun transfert n'est observé pour les saccades dont la direction est orthogonale à la direction du vecteur adapté. En étudiant ces propriétés de transfert, (Frens and Van Opstal, 1997) ont défini pour la première fois les propriétés spatiales de l'adaptation saccadique par le terme de **champ adaptatif** (Figure 16B). Ces auteurs ont montré que l'adaptation en diminution d'amplitude de saccades horizontales de vecteur donné peut être transférée à des saccades de même position de départ mais dirigées vers d'autres positions, donc de vecteur différent. Cependant, plus les saccades s'éloignent du vecteur de la saccade adaptée, moins le transfert est élevé (Collins et al., 2007; Noto et al., 1999). Ces caractéristiques du champ d'adaptation sont retrouvées aussi pour l'adaptation des saccades réactives en augmentation d'amplitude (Noto et al., 1999; Schnier and Lappe, 2011), ainsi que pour les saccades volontaires en diminution d'amplitude (Alahyane et al., 2007b; Collins et al., 2007) et en augmentation d'amplitude (Schnier and Lappe, 2011).

L'existence des champs d'adaptation suggère que l'adaptation des saccades prend place à un niveau où la saccade est encodée comme vecteur et non en tant que composantes horizontale et verticale séparées (Pélisson et al., 2010; Watanabe et al., 2003).

Le transfert de l'adaptation est lié aussi **au type de saccades** (réactives ou volontaires). L'adaptation des saccades réactives de latence normale se transfère aux saccades réactives express et vice versa, et l'adaptation des différentes sous-catégories de saccades volontaires se transfère entre elles (Hopp and Fuchs, 2004). L'adaptation des saccades volontaires se transfère

aux saccades réactives (Alahyane et al., 2007b; Collins and Doré-Mazars, 2006; Fujita et al., 2002; Straube and Deubel, 1995) tandis que l'adaptation des saccades réactives ne se transfère pas ou peu aux saccades volontaires (Alahyane et al., 2007a; Collins and Doré-Mazars, 2006; Cotti et al., 2007).

Toutes ces études mènent à l'hypothèse de mécanismes neuraux partiellement séparés pour l'adaptation des différents types de saccades.

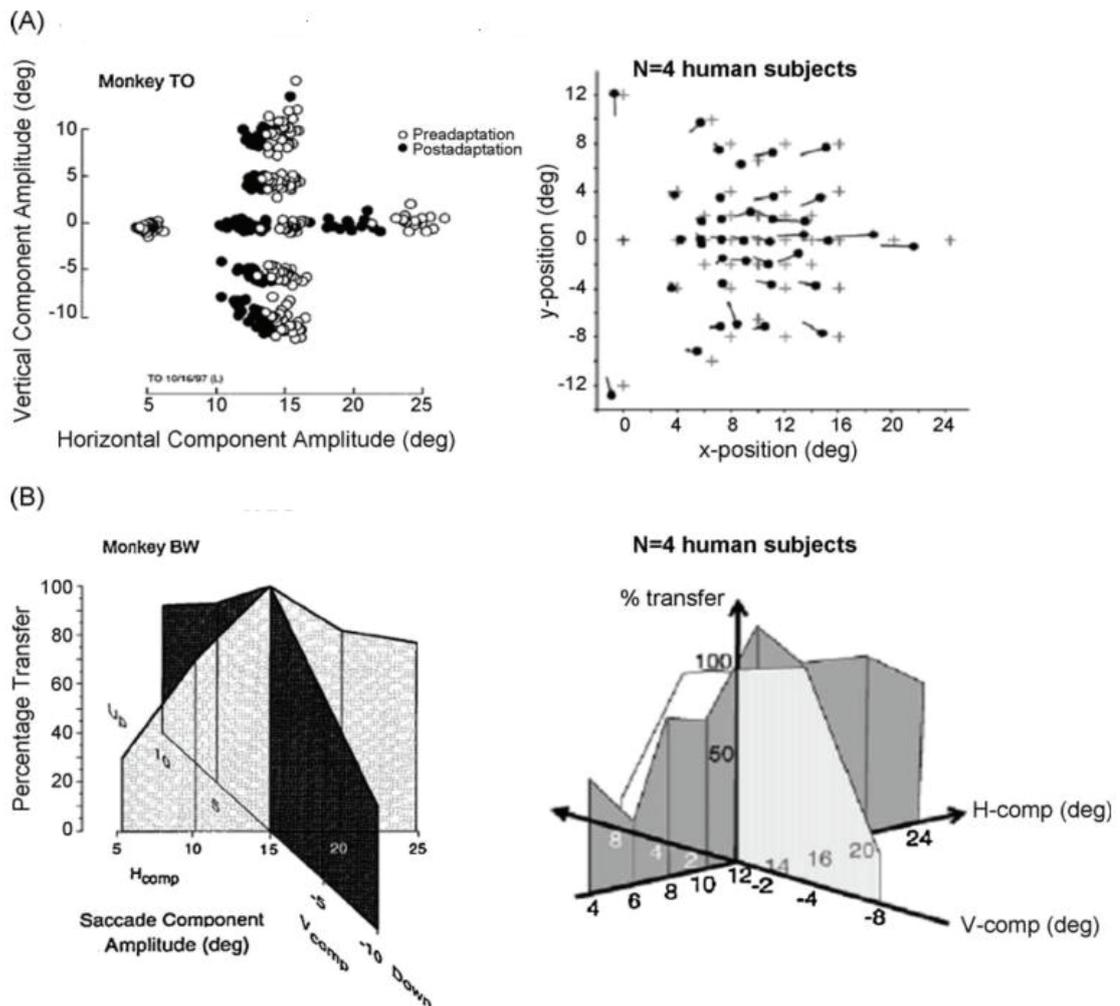


Figure 16 : (A) Etendue spatiale du transfert de l'adaptation d'une saccade horizontale chez le singe (à gauche, modifiée d'après (Noto et al., 1999)) et chez l'homme (à droite, modifiée d'après (Collins et al., 2007)). Les saccades sont représentées dans un espace à 2 dimensions par leurs composantes horizontales et verticales. Panneau de gauche : amplitude des saccades adaptées et des saccades vers des cibles proches après une diminution de gain des saccades horizontales vers une cible à 15° à gauche. Chaque cercle correspond à la position finale d'une saccade en pré (○) ou en post-adaptation (●) chez un singe. La différence entre pré et post-adaptation diminue à mesure que la taille et la direction de la saccade testée s'éloigne de celles de la saccade adaptée. Panneau de droite : chaque vecteur présente la différence de position d'une saccade de 12° en pré-adaptation (—) versus post-adaptation (●) (valeurs moyennes chez 4 sujets humains). Les croix grises représentent les positions des cibles. Dans les deux études, une adaptation en diminution d'amplitude est induite par un saut en arrière de 4.5° chez le singe et 4° chez l'homme. (B) Champs adaptatifs chez le singe (gauche) et chez l'humain (droite) : le taux de transfert de l'adaptation est illustré en fonction de la composante horizontale (H-comp) ou verticale (V-comp) de la saccade testée. Le transfert de la saccade adaptée (représentée à l'intersection des deux axes) est par définition de 100%.

2.4. Processus d'adaptation à court et à long-terme

(Robinson et al (2006) ont étudié l'adaptation saccadique à long terme chez le singe en répétant le paradigme de double saut sur plusieurs jours (1000 à 3000 saccades par jour pendant 19 jours) et, pour éviter la désadaptation d'un jour à l'autre, en plaçant les singes dans l'obscurité entre les sessions d'adaptation. Ces auteurs ont constaté que le gain des saccades avant chaque session d'adaptation était inférieur à celui mesuré avant l'adaptation du jour précédent. Cela suggère qu'il y a **une partie de l'adaptation qui est retenue d'une journée à l'autre**. Cependant, ce même gain des saccades avant chaque session d'adaptation est supérieur au gain mesuré après l'adaptation du jour précédent, démontrant **une perte d'une partie de l'adaptation entre deux sessions**. Enfin, la valeur de gain atteinte au 19^{ème} jour d'adaptation est beaucoup plus importante qu'à la fin du 1^{er} jour. Les auteurs proposent donc deux types d'adaptation distincts: une adaptation à court terme et une adaptation à long terme. Le mécanisme à court terme est labile, il se traduit par un changement rapide du gain des saccades mais l'effet disparaît rapidement. A l'inverse, le mécanisme d'adaptation à long terme est plus robuste, le gain des saccades change plus lentement mais cet effet est plus durable. Dans une autre étude chez l'homme, des saccades réactives en diminution d'amplitude ont été adaptées et la rétention de cette adaptation a été mesurée jusqu'à 19 jours après l'adaptation. Les auteurs de cette étude ont montré que les modifications plastiques du système oculomoteur induites par cette adaptation 'à court terme' persistent partiellement mais de façon significative jusqu'à 5 jours, un délai plus long que ce qu'on pouvait s'attendre pour ce type d'adaptation (Alahyane and Pélisson, 2005).

Dans l'étude d'Ethier et al (2008b), les auteurs proposent l'hypothèse que l'adaptation est prise en charge par deux processus distincts : **un processus lent**, qui apprend lentement les erreurs mais a une forte rétention, et un autre **processus rapide** qui apprend rapidement les erreurs, mais a une faible rétention. Pour tester cette hypothèse, ils ont étudié l'adaptation des saccades réactives dans deux groupes, un groupe pour l'adaptation en *backward* et un deuxième groupe pour l'adaptation en *forward*. Dans chaque groupe, la phase d'adaptation est suivie par une phase de désadaptation de 60 essais (adaptation inverse : augmentation ou diminution d'amplitude pour le premier et deuxième groupe, respectivement), de manière à ramener le gain des saccades au niveau de préadaptation. Après la phase de désadaptation, les sujets réalisent des saccades où l'erreur visuelle est annulée en plaçant la cible visuelle sur la fovéa après la saccade. Les résultats obtenus lors de la phase d'adaptation montrent une mise en place rapide de

l'adaptation qui diminue rapidement après chaque pause. En effet, la comparaison des quatre premières saccades d'un bloc avec les quatre dernières saccades du bloc précédent (juste avant une pause de 30 s) montre une perte significative de 0.6° dans les deux groupes. Ces résultats montrent qu'aussi bien l'adaptation saccadique en *backward* que celle en *forward* décroît rapidement au cours des pauses dans l'obscurité, suggérant l'existence d'un **processus rapide** qui apprend vite mais retient peu. Cependant, la répétition des blocs d'adaptation va permettre au **processus lent** d'intervenir et de dominer le processus rapide. Cette mise en place de ce processus lent se traduit par un ralentissement de l'adaptation mais une rétention plus robuste (Figure 17).

L'inversion de la direction du saut de cible -adaptation inversée- pendant la phase de désadaptation déclenche une réactivation à nouveau d'un processus rapide, alors que le système lent n'a que peu de temps pour se désadapter. L'analyse d'amplitude faite juste après la désadaptation montre que l'amplitude des saccades est revenue vers la valeur initialement adaptée. Ce dernier résultat suggère qu'il y a eu une récupération spontanée de l'état adapté initial correspondant au processus lent qui n'a été que très partiellement affecté par la désadaptation. Cette récupération spontanée est la signature d'un système adaptatif qui est soutenu par plusieurs processus qui interviennent selon différentes échelles de temps (Kording et al., 2007; Smith et al., 2006).

Conclusion

Des études à la fois chez le singe et chez l'homme ont clairement montré qu'une adaptation dite à **court terme** peut être induite avec le paradigme de double saut de cible au court d'une session unique en seulement quelques dizaines d'essais (15-20 mn). Cette adaptation est soutenue par deux processus : un processus d'adaptation rapide mais qui a une faible rétention, et un processus d'adaptation lent mais qui a une forte rétention (Ethier et al., 2008b; Kojima et al., 2004; Xu-Wilson et al., 2009). La répétition de cette adaptation sur plusieurs jours est appelée adaptation à **long terme**.

Pourquoi existe-t-il deux mécanismes différents d'adaptation ?

La répétition de l'erreur fait appel à un mécanisme rapide pour améliorer la précision des saccades. Si les besoins pour l'adaptation persistent, l'adaptation à long terme va produire des changements à long terme afin de garder les mouvements précis pendant des mois voire des années.

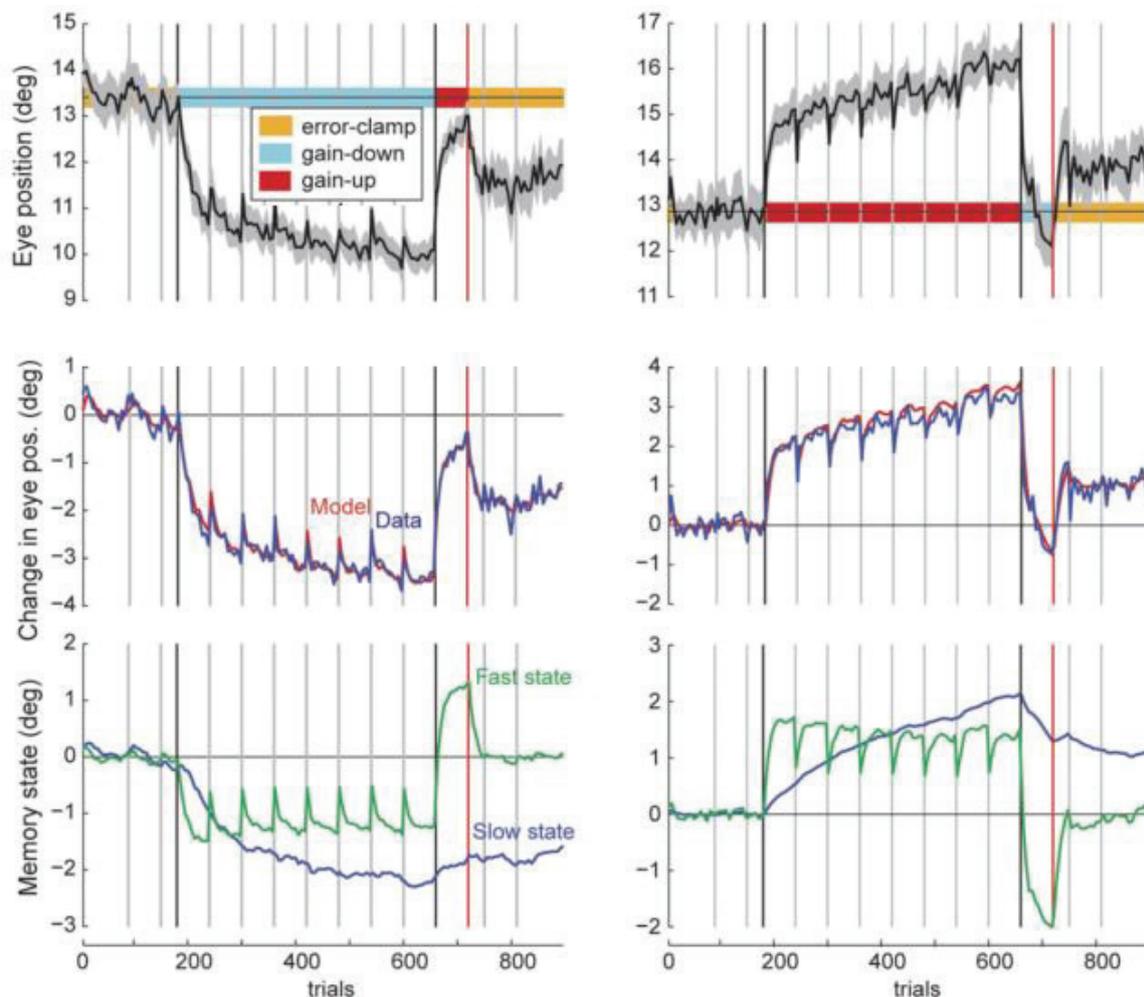


Figure 17: Les processus lent et rapide de l'adaptation en diminution d'amplitude (à gauche) et en augmentation d'amplitude (à droite). Dans les différents graphes, les barres verticales grises indiquent des pauses de 30 secondes. Les 2 barres verticales noires marquent le début et la fin des phases d'adaptation. Les graphes du haut représentent l'amplitude des saccades moyennées sur les différents sujets. Les graphes du centre montrent l'ajustement aux données moyennées du modèle de l'adaptation avec deux composantes. Les graphes de la partie inférieure indiquent la contribution de chacune des deux composantes du modèle (*Fast state*: processus rapide; *Slow state*: processus lent). *Error-clamp*: phase de l'expérience pendant laquelle la cible est systématiquement représentée en position fovéale à la fin des saccades. *Gain-down* : essais induisant une diminution d'amplitude des saccades. *Gain-up* : essais induisant une augmentation d'amplitude des saccades. Figure extraite et modifiée d'**Ethier et al., (2008b)**.

2.5. Rétention de l'adaptation saccadique

Pendant longtemps les études de l'adaptation saccadique se sont focalisées sur les mécanismes sous-jacents et sur leur mise en place. Rares sont les études qui se sont intéressées à

la rétention de cette plasticité sensorimotrice. La rétention de l'adaptation saccadique se mesure par l'effet consécutif, qui est la différence entre avant et après l'adaptation (pré-adaptation et post-adaptation) de l'amplitude -ou de gain- des saccades dirigées vers les mêmes cibles. Dans ces phases de pré-adaptation et post-adaptation, la cible disparaît dès la détection de la saccade primaire pour éviter toute désadaptation

Certaines études se sont intéressées au processus de rétention de l'adaptation saccadique chez le singe ou chez l'homme. Dans l'étude de (Straube et al., 1997), les auteurs ont induit une adaptation saccadique en *backward* pour trois différentes amplitudes (5°, 10°, 15°) avec un saut intra-saccadique de 30% chez 4 singes (A, B, S, R), puis les 4 singes ont été placés dans le noir pendant 20h. Les résultats montrent une variation dans la rétention d'un singe à l'autre, avec une rétention totale obtenue chez un des quatre animaux (Figure 18).

Dans une autre étude (Noto et al., 1999), l'adaptation a été induite chez deux singes, simultanément en *backward* pour une direction de saccade et en *forward* pour l'autre. Vingt-quatre heures après l'adaptation, les animaux restant dans des conditions d'illumination normales, la rétention est de 45 et 71% respectivement chez les deux singes pour l'adaptation en *backward* et seulement de 13 et 17 % pour l'adaptation en *forward*.

La rétention a aussi été étudiée chez l'homme par (Alahyane and Pélisson, 2005). Dans cette étude, les auteurs ont mesuré la rétention de l'adaptation des **saccades réactives en *backward*** durant plusieurs jours chez 5 sujets sains droitiers. La réduction de gain induite par l'adaptation diminue au cours de cette période, mais persiste à un niveau statistiquement significatif jusqu'au 5^{ème} jour (Figure 19), et cette rétention est plus élevée pour les saccades vers la gauche que pour les saccades vers la droite. Cette étude démontre donc qu'une seule session d'adaptation des saccades réactives produit un effet qui persiste plusieurs jours. Les auteurs ont suggéré que cette rétention est due au faible taux de saccades réactives réalisées dans la vie de tous les jours par rapport aux saccades volontaires.

Dans une autre étude (Wang et al., 2012), les auteurs ont montré que l'effet à long terme d'une session unique d'adaptation des saccades réactives en diminution d'amplitude persiste 24-72h pour le groupe de sujets et même jusqu'à 2 mois pour 3 sujets particuliers.

Toutes ces études montrent bien que la rétention dépend de plusieurs facteurs :

- Contexte de l'environnement : les sujets sont placés après adaptation dans un environnement lumineux qui favorise la désadaptation, ou non.

- Temps d'exposition à l'adaptation : l'adaptation est induite en une session (court terme) ou en plusieurs fois (long terme)
- Aux types de l'adaptation : *forward* versus *backward*.

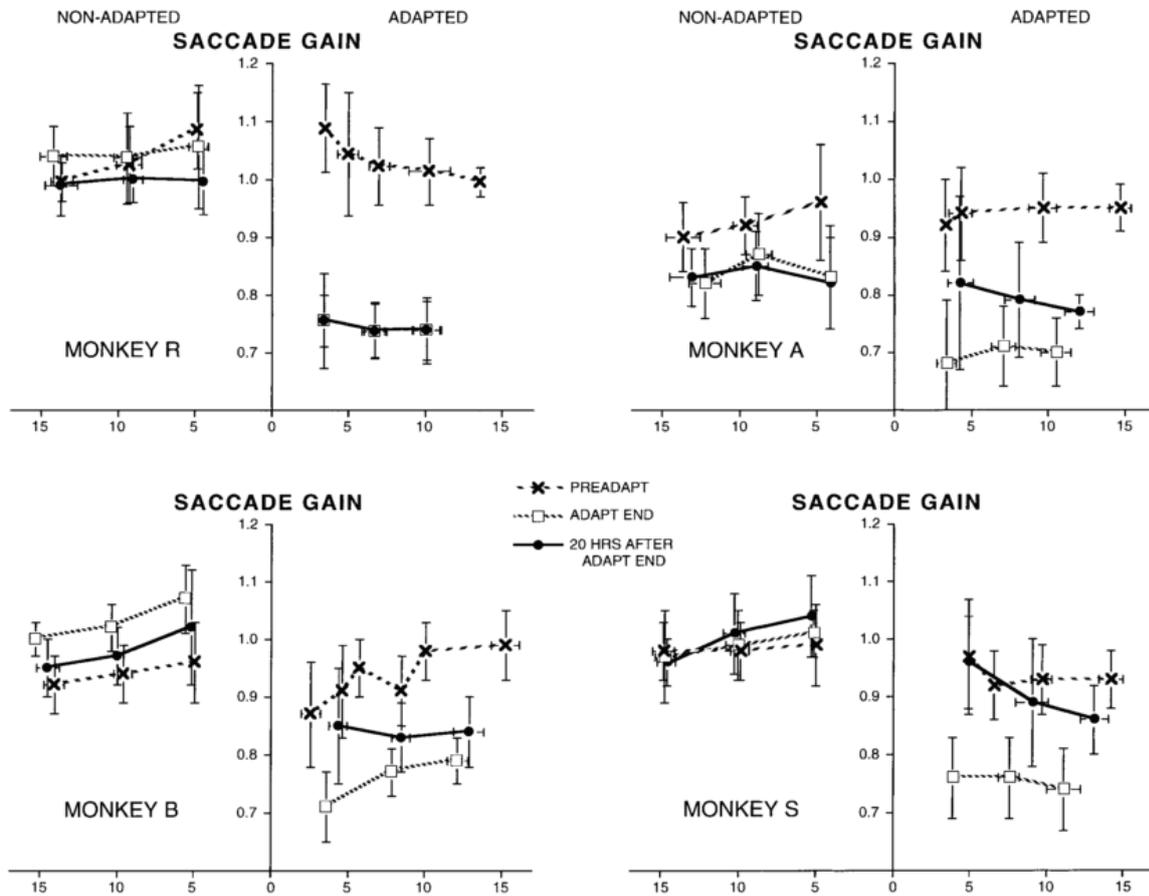


Figure 18 : Rétention de l'adaptation saccadique testée chez 4 singes après une période de 20h dans le noir. Gain des saccades en fonction de l'excentricité de la cible. Pré-adaptation (x), adaptation (□) et post-adaptation (●). L'adaptation a été induite pour les saccades dirigées vers les cibles à 5°, 10° et 15° à gauche pour les singes A et S et pour les mêmes cibles mais du côté droit pour les singes R et B. Figure extraite de (Straube et al., 1997)

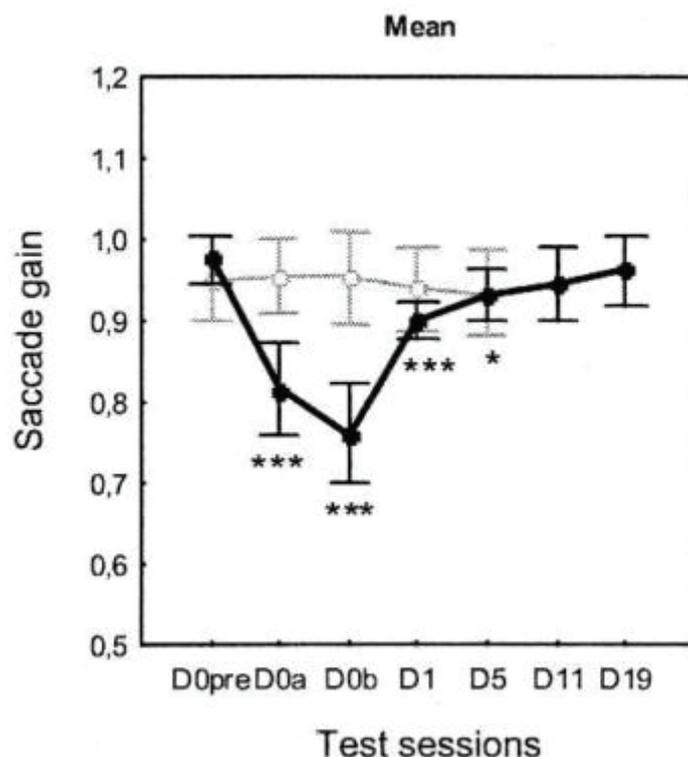


Figure 19: Gain moyen des saccades en fonction des différentes sessions de rétention, pour les sujets adaptés (tracé noir) et les sujets contrôles (tracé gris). Figure extraite de (Alahyane and Pélisson, 2005) .

2.6. Effet de l'adaptation saccadique sur la localisation visuelle

La modification de la commande motrice des saccades induite par l'adaptation saccadique peut aussi altérer notre perception de l'espace visuel. En effet, des effets de l'adaptation sur nos capacités de localisation spatiale ont été étudiés dans deux conditions expérimentales différentes.

2.6.1. Localisation lors de la fixation oculaire:

Dans cette condition, les sujets doivent localiser une cible visuelle flashée tout en maintenant les yeux sur le point de fixation (**condition de fixation**). Les sujets répondent, soit verbalement, soit en actionnant une souris d'ordinateur ou des bouton-réponses (Awater et al., 2005; Collins et al., 2007; Georg and Lappe, 2009; Gremmler et al., 2014; Zimmermann and Lappe, 2009, 2010).

Dans l'étude de Zimmermann and Lappe (2010), les effets sur la localisation visuelle d'une adaptation induite dans deux sessions différentes ont été mesurés chez 5 sujets. Dans une première session, les sujets devaient localiser des cibles flashées **en condition de fixation oculaire** avant et après une adaptation induite par le paradigme classique du double saut de Mclaughlin (1976). Les auteurs ont montré qu'après 1000 essais d'adaptation **en diminution d'amplitude**, l'adaptation atteint **73%** et les sujets arrivent à **localiser précisément** les cibles flashées (Awater et al., 2005; Collins et al., 2007; Zimmermann and Lappe, 2010) (Figure20A). En revanche, en *forward*, le taux d'adaptation atteint **seulement 46%** et des erreurs de

localisation se développent parallèlement à l'adaptation. Ces erreurs sont de même direction que l'adaptation (surestimation) et atteignent **1.5°** (Figure 20B).

Afin de déterminer si ce changement de localisation dépend du taux d'adaptation ou bien de l'erreur visuelle post-saccadique, les sujets ont repassé une autre session 48h plus tard. Cette fois-ci, l'adaptation est induite avec une erreur post-saccadique constante : la cible réapparaît systématiquement à 3° de la position d'arrivée de la saccade primaire. Les résultats indiquent que le taux d'adaptation est plus important que celui obtenu par la méthode classique et que des erreurs de localisation dans la direction des changements adaptatifs sont observées aussi bien pour l'adaptation en *backward* que pour l'adaptation en *forward* (Figure 20C & D).

D'après les auteurs, cela suggère que l'erreur post-saccadique constante maintenue lors de la phase d'adaptation de la 2^e session; mène à des modifications de la représentation spatiale des cibles visuelles. A l'inverse, dans la méthode classique du double saut de cible, ils proposent que la mise en place de l'adaptation en *backward* est tellement rapide que l'erreur post-saccadique disparaît trop rapidement pour produire un effet sur la représentation spatiale de la cible et donc sur la performance de localisation perceptive des sujets. Concernant l'adaptation en *forward*, cette dernière suit un décours temporel plus lent même lorsqu'elle est induite par la méthode classique, si bien qu'une erreur post-saccadique significative persiste sur un grand nombre d'essais et peut conduire alors à des erreurs de localisation à travers des changements de représentation de la cible. Ce phénomène de *mislocalisation* a été aussi observé chez les primates, aussi bien après induction par le protocole double saut classique d'une adaptation en *forward* que d'adaptation en *backward* (Gremmler et al., 2014). L'adaptation chez les primates est beaucoup plus longue à se mettre en place que chez l'homme, exposant ainsi ces premiers beaucoup plus longtemps à l'erreur post-saccadique pendant la phase d'adaptation. Ainsi, cette lenteur d'adaptation chez les primates pourrait conduire à une plus forte modification de la représentation des cibles visuelles (Figure 21).

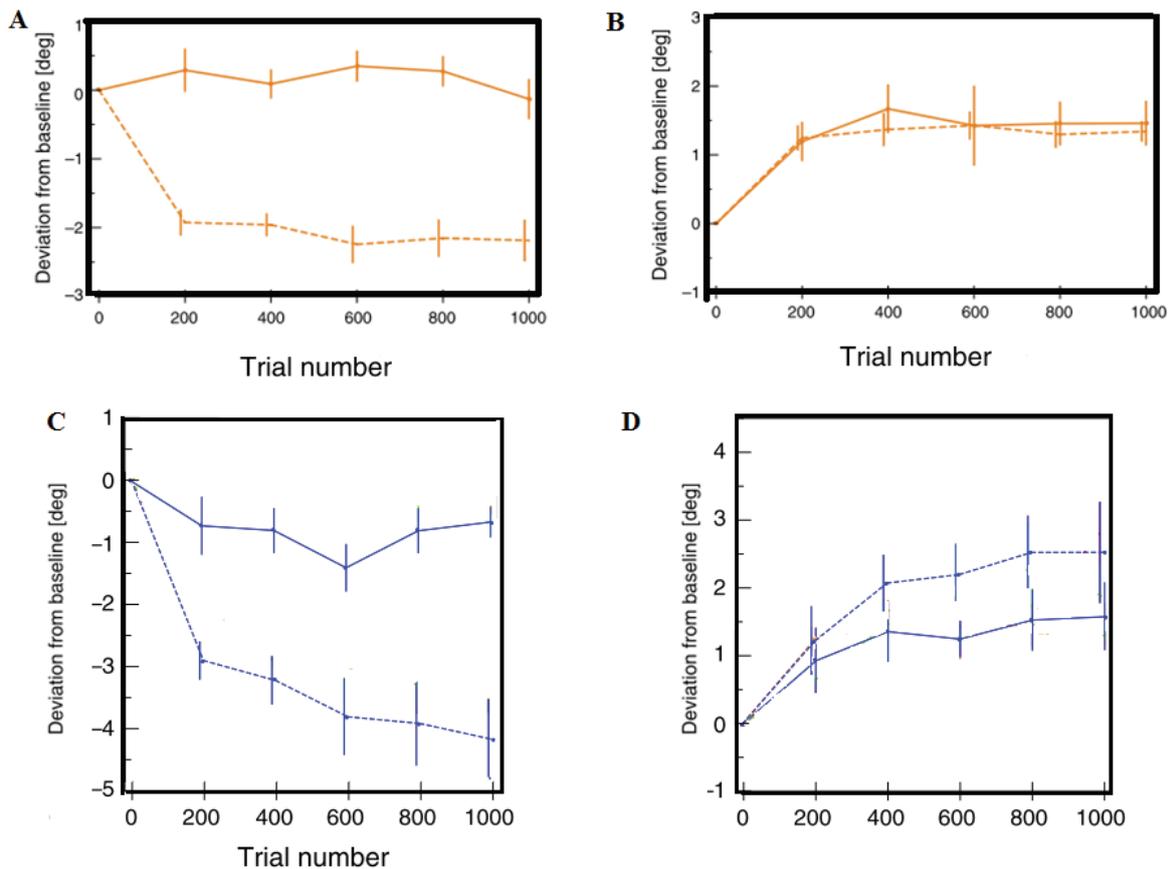


Figure 20 : Adaptation et localisation de cibles pendant des essais de fixation. L'adaptation induite par le paradigme classique en *backward* (trait pointillé) n'induit pas d'erreur de localisation (trait plein, A), mais induit des changements de localisation en condition *forward* (B). (C&D) L'adaptation induite par la méthode où la cible présente systématiquement une erreur post-saccadique constante (de 3°), s'accompagne d'erreurs de localisation aussi bien pour les conditions *backward* (C) que *forward* (D). Les échelles en ordonnées des graphes (A, B) sont différentes de (C, D). Figure extraite et modifiée de (Zimmermann and Lappe, 2010).

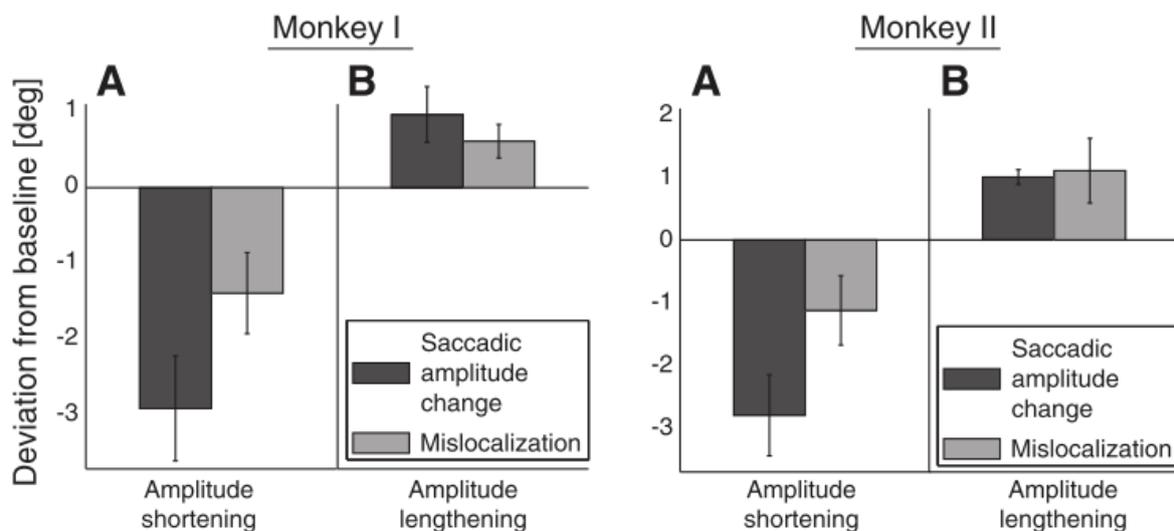


Figure 21 : Résultats de localisation chez deux singes (I et II). Changement d'amplitude de la saccade (barres noires) et de localisation d'un stimulus flashé (barres grises) après adaptation des saccades en diminution d'amplitude (A : à gauche de chaque graphe) et en augmentation d'amplitude (B : à droite de chaque graphe). Figure extraite de (Gremmler et al., 2014).

2.6.2. Localisation lors de la préparation d'une saccade

Une autre condition dans laquelle l'effet de l'adaptation saccadique sur la localisation a été étudié, consiste à demander aux sujets de localiser un stimulus flashé au cours de la phase de préparation d'une saccade (Awater et al., 2005; Bahcall and Kowler, 1999; Collins et al., 2007; Georg and Lappe, 2009; Zimmermann and Lappe, 2009) ou bien pendant, voire après, l'exécution de la saccade (Georg and Lappe, 2009; Schnier, 2010; Schnier and Lappe, 2012). On parle de condition dite **couplée à la saccade**.

Dans l'étude de (Bahcall and Kowler, 1999), les auteurs ont défini leurs essais-tests de la manière suivante. Les sujets devaient réaliser des saccades vers des cibles visuelles. Puis, des stimuli étaient flashés à proximité de cette cible **juste après l'exécution de la saccade**. Il était alors demandé aux sujets de juger si le stimulus flashé était à gauche ou à droite de la cible atteinte. En condition baseline (essai-test seul), les résultats montrent qu'aucune erreur n'était commise par les sujets, c'est à dire que les stimuli flashés après la saccade étaient perçus proche de leurs positions réelles. Ensuite, ces mêmes essais-tests ont été insérés tous les 3 essais d'adaptation en *backward* ou en *forward*. Dans cette condition avec adaptation, les sujets (Collins et al., 2007) commettaient des erreurs de localisation dans le sens de l'adaptation. Dans une autre étude (Collins et al., 2007), trois différentes conditions de localisation ont été testées : cible allumée en post-saccade, cible éteinte en post-saccade et condition de fixation oculaire c'est-à-dire inhibition de la saccade. Pendant les conditions cible allumée et cible éteinte, les sujets exécutaient des saccades vers une cible à 12° à droite, et l'adaptation en *backward* était induite par un saut de 4°. Un stimulus était flashé pendant 100 ms avant l'exécution de la saccade et les sujets devaient localiser ce stimulus avec le pointeur de la souris d'ordinateur. Les auteurs ont montré qu'après **adaptation en backward** des saccades volontaires, la présence de la cible après le saut intra-saccadique s'accompagne d'une *mislocalisation* plus importante que lorsque celle-ci est éteinte au cours de la saccade. En revanche, aucun changement de localisation n'a été enregistré pour la condition fixation. Les auteurs ont aussi observé une similitude entre le champ d'adaptation et la distribution spatiale des erreurs de localisation. Pour cette raison, les auteurs suggèrent qu'il existe un lien entre l'espace perceptif mesuré par la localisation et l'espace moteur mesuré par l'adaptation.

Afin d'étudier **l'adaptation des saccades réactives en forward**, (Schnier, 2010) ont reproduit les trois mêmes conditions décrites dans l'étude précédente (Collins et al., 2007). Dans

ce cas, des erreurs de localisation des cibles flashées sont observées aussi bien en condition de fixation comme l'a montré Zimmermann and Lappe (2010) qu'en condition de saccade.

Dans une autre étude (Schnier and Lappe, 2012), il a été montré que les stimuli flashés sont mislocalisés après adaptation en *backward* des saccades réactives et des *scanning saccades*. Cette étude montre également que l'erreur de localisation des stimuli après adaptation dépend aussi de leur mode de présentation. En effet, des stimuli présentés pendant une longue période (cibles stationnaires) entraînent une forte erreur de localisation, et ceci aussi bien après adaptation **des *scanning saccades*** que des **saccades réactives**. En revanche, l'erreur de localisation des stimuli lorsqu'ils sont flashés brièvement, est plus élevée après adaptation des saccades réactives en *forward* qu'en *backward* (Figure 22).

En conclusion, les erreurs de localisation dépendent du type de saccade, du type d'adaptation mais également des propriétés de la cible.

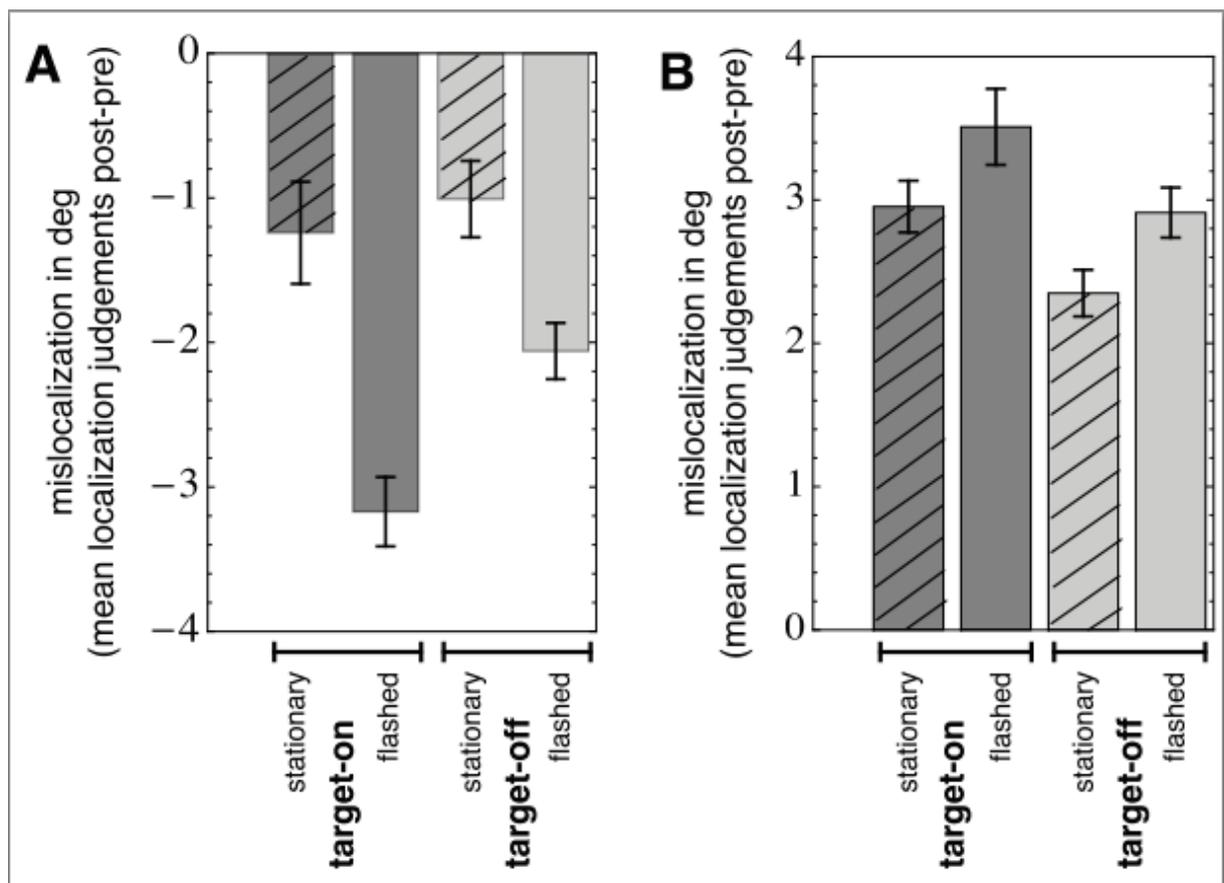


Figure 22 : L'adaptation produit des erreurs dans la localisation des stimuli stationnaires (barres hachurées) et stimuli flashés (barre unie) après une adaptation des saccades en diminution (A) et en augmentation (B) d'amplitude. Les barres foncées indiquent les résultats pour la condition cible allumée, et les barres grises pour la condition cible éteinte. Figure extraite de (Schnier & Lappe, 2012).

3. Substrats neuronaux de l'adaptation saccadique.

Beaucoup d'études ont utilisé le paradigme de double saut afin d'étudier les bases neurophysiologiques de l'adaptation saccadique.

Le rôle des différentes structures dans l'adaptation saccadique a été étudié grâce aux techniques de TMS et d'IRMf mais aussi grâce à des enregistrements chez des patients ainsi que des approches lésionnelles chez l'animal.

3.1. Le cervelet

Plusieurs études ont montré que le cervelet joue un rôle important dans le contrôle des mouvements oculaires ainsi que dans les mécanismes d'adaptation saccadique (pour revue, voir (Robinson et al., 2002).

Des études lésionnelles ont confirmé l'implication du cervelet dans l'adaptation à court terme testée par le paradigme de double saut. Ainsi, des singes atteints d'une parésie oculaire perdent cette capacité adaptative après une ablation totale ou partielle du cervelet (Optican and Robinson, 1980). Suite à une lésion **du vermis, du paravermis et du noyau fastigial**, les singes produisaient des saccades hypermétriques qui ne redevenaient pas normométriques quel que soit l'œil caché (opéré ou sain). Ces résultats indiquent que le **cervelet médian** joue un rôle crucial dans l'adaptation des saccades en corrigeant les dysmétries induites par la parésie oculaire. Egalement, dans le paradigme de double saut, la **lésion des lobules VI et VII du vermis** chez le singe induit un déficit dans l'adaptation des **saccades réactives en diminution** (Takagi et al., 1998) et **en augmentation d'amplitude** (Barash et al., 1999).

L'injection d'un agent inactivateur (muscimol) au niveau de **la partie caudale du noyau fastigial** chez le singe interfère avec la mise en place de l'adaptation (Robinson et al., 1993). Cependant, après avoir placé les singes dans le noir le temps que l'effet du muscimol se dissipe, une réduction de l'amplitude des saccades est observée. Cela suggère que l'adaptation a bien eu lieu mais qu'elle n'a pas pu s'exprimer en raison de l'inactivation pharmacologique du noyau fastigial. Le rétablissement du fonctionnement du noyau fastigial permettrait alors l'expression de modifications adaptatives survenues au préalable (lors de la phase de dysmétrie induite par l'inactivation) et dans une structure située en amont.

D'autres études chez l'homme montrent que des patients cérébelleux testés par le paradigme de double saut présentent des déficits d'adaptation saccadique. Une lésion du cervelet affecte l'adaptation des saccades réactives en diminution d'amplitude (Alahyane et al., 2008; Golla et al., 2008). Des patients souffrant du syndrome de Wallenberg suite à l'interruption **d'une voie afférente du cervelet**, présentent une dysmétrie saccadique permanente qui témoigne d'un déficit d'adaptation (Straube et al., 2001).

D'autres études en imagerie fonctionnelle (Tomographie par Emission de Positons : TEP) chez des sujets sains, montrent une activation métabolique **de la partie médio-postérieure du cervelet** du côté ipsilatéral à la direction de la saccade adaptée (Desmurget et al., 1998, 2000).

La partie **médio-postérieure** du cervelet est cruciale pour l'adaptation des deux types de saccades (réactives et volontaires) (Alahyane et al., 2008), alors que **la partie supéro-antérieure** du cervelet est spécifiquement impliquée dans l'adaptation **des saccades volontaires** (Alahyane et al., 2008; Panouillères et al., 2013).

3.2. Le colliculus supérieur:

Plusieurs études ont exploré chez le singe le rôle du SC dans les mécanismes d'adaptation. Certains auteurs pensent qu'il est l'un des sites de l'adaptation saccadique (où les changements saccadiques se mettent en place).

Dans l'étude de Melis and Van Gisbergen (1996) les auteurs ont appliqué des stimulations électriques chez le singe au niveau des couches profondes du CS afin d'évoquer des saccades. Pendant le déclenchement de la stimulation, une cible visuelle était présentée dans une position légèrement décalée par rapport à la position finale de la saccade. Les saccades évoquées montraient un changement d'amplitude graduel au fur et à mesure des essais, témoignant d'une adaptation de ces saccades. Cela suggère que l'adaptation agirait au-dessous des couches profondes du CS. De plus, l'adaptation des saccades évoquées se transfère partiellement aux saccades réactives produites naturellement par le singe vers une cible visuelle. Dans leur seconde expérience, les auteurs ont donc testé si cette adaptation se transférait aux saccades induites par la stimulation électrique des couches profondes du CS. Pour cela, ils ont utilisé le paradigme de double saut pour induire l'adaptation des saccades visuellement guidées en diminution d'amplitude. Aucun transfert d'adaptation n'a été mis en évidence. Ce résultat contradictoire par rapport à la première expérience, suggère que l'adaptation se situe en amont du CS ou même dans une voie qui n'implique pas cette structure. Toutefois, dans une autre étude (Edelman and

Goldberg, 2002) dans laquelle les auteurs utilisent différentes intensités de courant pour induire les saccades, les saccades évoquées par des courants de faible intensité sont affectées par l'adaptation des saccades réactives alors qu'aucun transfert d'adaptation n'est observé pour les saccades évoquées par des courants d'intensité élevée. Cela suggère que l'absence de transfert observée par Melis et Van Gisbergen (1996) serait liée à la forte intensité des courants utilisée pour évoquer les saccades, intensité probablement non physiologique. Ces nouvelles données d'Edelman et Goldberg sont donc en faveur de l'hypothèse selon laquelle les modifications adaptatives sont localisées en dessous du CS. Ces données corroborent celles obtenues par (Frens and Van Opstal, 1997) mais voir pour un contre argument (Takeichi.N et al., 2005).

3.3. Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP)

Le noyau réticulaire tegmental du pont (NRTP) reçoit des afférences directes du CS et projette à son tour sur le vermis oculomoteur.(Takeichi.N et al., 2005) ont enregistré l'activité électrophysiologique des neurones du NRTP liée à la production de la saccade, et ont testé les effets de **l'adaptation en augmentation et en diminution d'amplitude de saccades réactives**.

L'enregistrement des neurones montre une décharge plus longue après l'adaptation en diminution d'amplitude et, à l'inverse, aucune modification de leur activité durant l'adaptation en augmentation d'amplitude. Ces données suggèrent que les modifications adaptatives en diminution d'amplitude pourraient prendre place au niveau, ou en amont du NRTP avant d'être transmises au vermis oculomoteur.

3.4. Le thalamus

Gaymard et al (2001) ont testé quatre patients présentant une lésion thalamique unilatérale, dont deux avec un syndrome cérébelleux. Ces derniers ont montré un déficit significatif d'adaptation en *backward* des saccades réactives par rapport aux sujets contrôles. En particulier, les saccades ipsilatérales à la lésion thalamique ont montré une moins bonne réduction adaptative d'amplitude que chez les sujets contrôles tandis que les saccades controlatérales ont montré une plus forte réduction d'amplitude. Les deux autres patients qui ne montraient pas de syndrome cérébelleux avaient une adaptation préservée. Les auteurs ont donc proposé que l'adaptation des saccades réactives reposerait sur un réseau cérébello-thalamo-cortical.

3.5. Les ganglions de la base

Une étude chez des patients parkinsoniens a testé l'implication des ganglions de la base dans l'adaptation saccadique (MacAskill et al., 2002). L'adaptation en diminution ou en augmentation d'amplitude des saccades réactives chez les patients parkinsoniens se développait d'une manière similaire aux sujets sains suggérant ainsi que les ganglions de la base ne jouent pas de rôle essentiel dans l'adaptation des saccades réactives.

3.6. Autres aires cérébrales

Des études d'imagerie ont permis de démontrer **pour la première fois l'implication d'aires cérébrales dans l'adaptation saccadique** (Blurton et al., 2012; Gerardin et al., 2012). Gerardin et collaborateurs ont montré que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives et des saccades volontaires repose sur des réseaux corticaux partiellement séparés. Les auteurs montrent que le cortex Pré-Moteur ventral (PMv) et le sillon frontal inférieur (iPrCS) sont des structures communes pour les deux types d'adaptation. Cependant, l'adaptation des saccades réactives implique l'aire visuelle V5/MT ainsi que la jonction temporo-pariétale (TPJ) alors que les aires postérieures et médianes du sillon intra-pariétal sont impliquées dans l'adaptation des saccades volontaires. Ces résultats concernant le sillon intra-pariétal ont été confirmés par une étude de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (Panouillères et al., 2014). Dans cette étude, une stimulation TMS en choc unique a été utilisée afin d'interférer avec la zone oculomotrice du sillon intra-pariétal postérieur (pIPS) droit. Dans des sessions d'adaptation séparées, la stimulation était appliquée à 30, 60 ou 90 ms après le début des saccades volontaires ou des saccades réactives. Les résultats montrent que le pIPS droit est impliqué dans l'adaptation des saccades volontaires mais pas des saccades réactives (Figure 23).

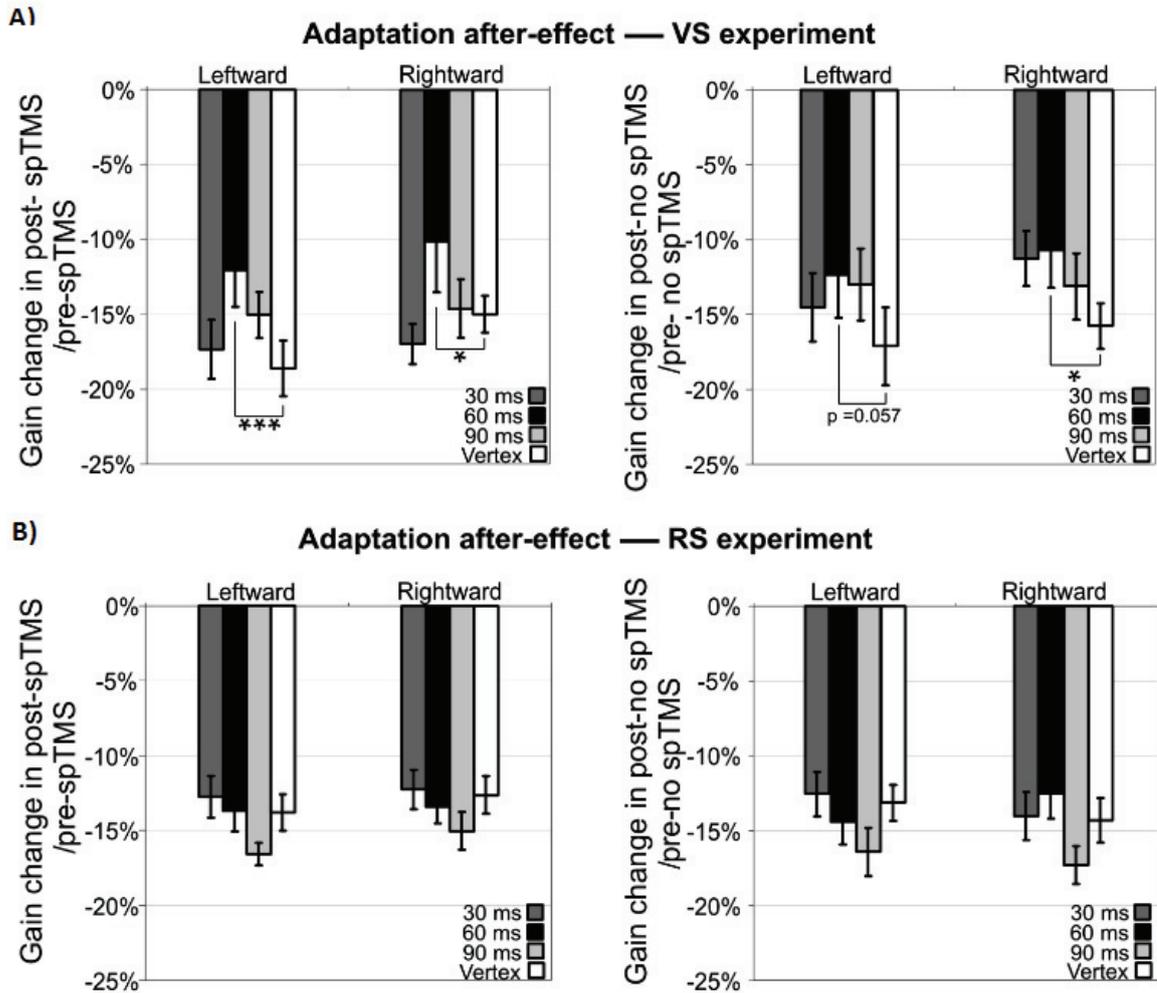
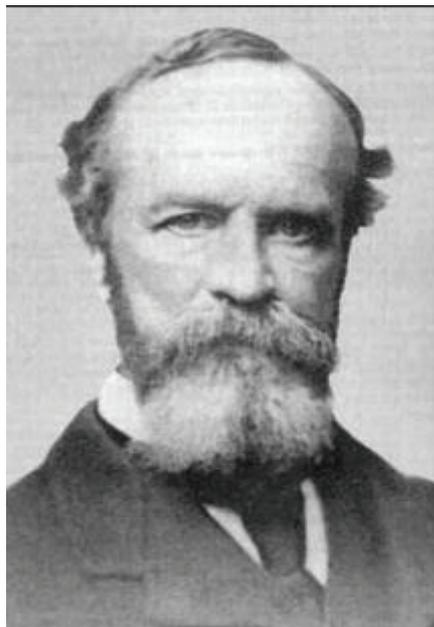


Figure 23 : Changement de gain en post-adaptation pour l'expérience des saccades volontaires (A) et des saccades réactives (B). Les changements de gain en post-adaptation sont calculés par rapport au gain en pré-adaptation avec TMS pour les graphes à gauche de la figure et par rapport au gain en pré-adaptation sans TMS pour les graphes à droite de chaque figure. Le changement de gain était calculé séparément pour les différentes sessions d'application de la TMS sur le pIPS droit : 30 ms (gris foncé), 60 ms (noir), 90 ms (gris clair), 120ms (blanc). Figure extraite de (Panouillères et al., 2014).

CHAPITRE III : Attention visuo-spatiale

« Chacun sait ce qu'est l'attention. Il s'agit de la prise de possession par l'esprit, sous forme claire et vive, d'un objet ou d'une pensée parmi plusieurs qui sembleraient possible à ce moment. Focalisation, concentration, conscience en sont son essence. Cela implique l'omission de certaines choses afin d'en traiter efficacement d'autres, et s'oppose à l'état de confusion, de distraction ».

William James, 1890



Une énorme quantité d'informations (visuelles, auditives, olfactives ou autres) sont fournies par nos sens. Cependant, vues les capacités limitées du cerveau, ce flux d'information ne peut pas être traité en intégralité. Par conséquent, pour être plus efficace et performant dans nos actions, un choix s'impose! En fonction de nos attentes et motivations, nous devons **sélectionner** les informations pertinentes en fonction de nos objectifs et ignorer celle que nous jugeons non pertinentes. Par exemple, imaginons qu'on vient de rentrer dans un bus, on sera alors capable de sélectionner visuellement un ou une ami(e) dans ce bus parmi toutes les autres personnes. Cette sélection d'information est possible grâce à **l'attention**.

Cependant, comme notre environnement est constamment en changement, le système attentionnel est aussi capable de maintenir cette information en dépit d'autres événements qui peuvent perturber le traitement de cette information. Par exemple, lorsqu'on lit un livre dans un

bus, on est capable de se concentrer sur ce qu'on lit malgré le brouhaha engendré par les conversations de nos voisins.

En même temps, cette exigence de maintien d'information ne doit pas être un obstacle au traitement prioritaire d'autres informations **nouvelles et importantes**, comme celles en provenance d'objets **saillants** ou d'évènements **inattendus** qui pourraient être, soit potentiellement avantageux et donc à prendre en compte, soit dangereux et donc à éviter. En effet, bien qu'on arrive à maintenir notre attention sur notre lecture dans le bus tout en ignorant d'autres informations non nécessaires, certains évènements peuvent nous distraire. Par exemple, le bruit d'un objet qui tombe d'un filet au-dessus de notre siège ou la sonnerie de notre téléphone peut attirer notre attention instantanément pour un traitement prioritaire au détriment du comportement en cours (lecture du livre), induisant soit un comportement d'approche (comme répondre à l'appel téléphonique) ou un comportement d'évitement (éviter l'objet qui est en train de tomber du filet !).

Orienter notre attention vers un objet dans le champ visuel implique plusieurs processus perceptifs et moteurs. La sélection spatiale peut impliquer la détection (Posner, 1980), l'identification (Eriksen and Hoffman, 1972) ou l'exécution. Celle-ci correspond à la réponse vers l'objet comme un mouvement oculaire (Remington, 1980; Shepherd et al., 1986), un mouvement manuel, etc...

Nous allons détailler dans ce chapitre les caractéristiques de l'attention visuo-spatiale en décrivant les différents types d'attention et les substrats neuronaux impliqués dans chaque processus attentionnel. Ensuite, nous discuterons les liens existants entre l'attention et les mouvements oculaires. Enfin, nous aborderons un des syndromes majeurs dû à un dysfonctionnement de l'attention.

4. Caractéristiques et paramètres de l'attention visuo-spatiale

4.1. Types d'attention

Notre orientation de l'attention dans l'espace est contrôlée par deux processus neuronaux (Jonides. J, 1981; Müller and Rabbitt, 1989). D'une part, un processus automatique ou réflexe évoqué par l'apparition d'une stimulation saillante et inattendue dans notre environnement (telle qu'un changement de luminance, un stimulus mobile ou un stimulus sonore). Dans ce cas, notre attention est capturée même si l'observateur n'a pas l'intention d'orienter son attention vers cet

objet ou cet emplacement. Ce type d'attention est appelé **exogène** ou **bottom-up** ou encore **involontaire**. Dans ce cas, le transfert d'information se fait depuis les entrées sensorielles vers la sortie motrice sans impliquer de transfert d'information en retour (*top-down*). D'autre part, nous pouvons également orienter notre attention de façon volontaire vers des stimuli pertinents. Comme, par exemple, trouver un objet avec des caractéristiques particulières (Treisman. Anne M and Gelade Garry, 1980) ou à un endroit particulier (Eriksen. Barbara A and Eriksen. Charles W, 1974; Posner, 1980). Cette forme d'attention, appelée **endogène**, est également connue sous le nom de **top-down** ou **volontaire**. Le déploiement de ce type d'attention est lent et implique une circulation de l'information à partir des niveaux «supérieurs» vers des niveaux «inférieurs», transmettant les connaissances qui découlent des expériences précédentes plutôt que de la stimulation sensorielle.

Notre **attention spatiale** peut être dirigée vers un événement **périphérique visuel** ou **auditif** de deux manières : soit par un déplacement du regard (mouvements des yeux, parfois accompagnés de la tête), on parlera alors **d'attention explicite** (*overt*) ; soit sans bouger les yeux, il s'agira cette fois **d'attention implicite** (*covert*). Par exemple, quand vous conduisez une voiture, vous pouvez faire attention à un piéton qui s'approche tout en gardant les yeux dirigés vers la route. L'attention implicite chez certains primates, permet d'éviter le contact visuel qui peut transmettre une intention hostile (Moore and Armstrong, 2003).

4.2. Paradigmes d'étude de l'attention visuo-spatiale

Les études psychophysiques de l'attention visent spécialement à révéler les caractéristiques et les rôles que cette dernière joue sur d'autres processus cognitifs (perception, mémoire, langage, etc...). Les études de neuroimagerie se sont attachées quant à elles, à identifier le réseau cérébral impliqué dans ce processus.

L'orientation de l'attention spatiale, permettant la sélection d'informations ou d'objets dans l'espace, a été largement étudiée grâce au paradigme développé par Posner et collaborateurs en 1980, appelé paradigme d'indication spatiale (*spatial cuing paradigm*). Dans ce paradigme dit «de Posner», le sujet fixe un point de fixation central puis, un bref indice est utilisé pour diriger son attention avant la présentation de la cible périphérique (Posner, 1980; Posner and Cohen, 1984). Les techniques comportementales utilisées chez l'homme comme chez le primate, afin d'étudier les processus de l'attention spatiale portent surtout sur le temps de réaction (pour étudier la

détection) et sur le nombre -ou pourcentage- de réponses correctes (pour étudier la discrimination)(Chica et al., 2014).

Dans le cas d'une orientation exogène : le sujet fixe une croix de fixation au centre de l'écran et deux rectangles sont présentés à gauche ou à droite de la croix de fixation. Une petite cible (par exemple un astérisque) est présentée dans l'un des deux rectangles (**cible périphérique**). Le participant reçoit l'instruction d'appuyer sur un bouton-réponse le plus rapidement possible lorsqu'il voit cette cible. L'illumination brève de l'un des deux rectangles (ou des deux rectangles simultanément : **condition neutre**) précède l'apparition de la cible à l'intérieur du rectangle. Cet indice périphérique contribue à la capture de l'attention. L'astérisque peut être dans le même rectangle illuminé donc à la position attendue (**condition valide**) ou dans le rectangle non illuminé, non-attendu (**condition non-valide**) (Figure 24A).

Dans le cas d'une orientation endogène : la différence principale par rapport au paradigme précédent est que l'illumination des rectangles est remplacée par un indice placé au niveau de la croix de fixation (indice central). Cet indice peut être une flèche désignant un des deux rectangles (ou les deux en condition neutre), ou un changement d'un attribut de la croix de fixation (couleur, forme,...) désignant un des deux rectangles périphériques selon une règle que le sujet aura préalablement apprise (Figure 24B).

Dans la condition valide le temps de réaction est **plus court** que dans la condition neutre. Cela illustre l'effet facilitateur de l'attention captée par l'indice présenté préalablement du côté de la cible. D'autre part, dans la condition invalide le temps de réaction est **plus lent** que dans la condition neutre d'environ 30 ms. Cet allongement du temps de réaction est interprété comme le temps nécessaire pour rediriger l'attention vers le côté de la cible après son orientation automatique vers le côté indicé. Ainsi, l'effet de l'indice peut être **bénéfique**, ce qui est traduit par la diminution du temps de réaction en condition valide, ou induire **un coût qui se traduit par l'augmentation du temps de réaction** en condition non-valide.

Ces effets de bénéfice et de coût ont été répliqués dans un grand nombre d'études cognitives chez l'homme ou chez le primate, par la mesure de performances visuelles de détection, discrimination ou d'identification (Chica et al., 2014; Eriksen and Hoffman, 1972). Dans l'étude de (Müller & Rabbitt, 1989), les auteurs montrent aussi que l'orientation de l'attention est plus rapide quand elle est dirigée d'une manière exogène qu'endogène.

Posner a utilisé, pour décrire le focus de l'attention visuo-spatiale, la métaphore d'un faisceau de lumière de taille fixe qui permet «d'éclairer» la zone de l'espace vers laquelle il est dirigé (Cave. Kyle R and P, 1999), et donc de faciliter la perception des informations qui se trouvent dans cette zone. D'autres auteurs ont comparé ce focus attentionnel à l'effet zoom d'une lentille (*zoom lens*) (Eriksen et al., 1990) ou à un gradient de Gauss (Downing & Pinker, 1985).

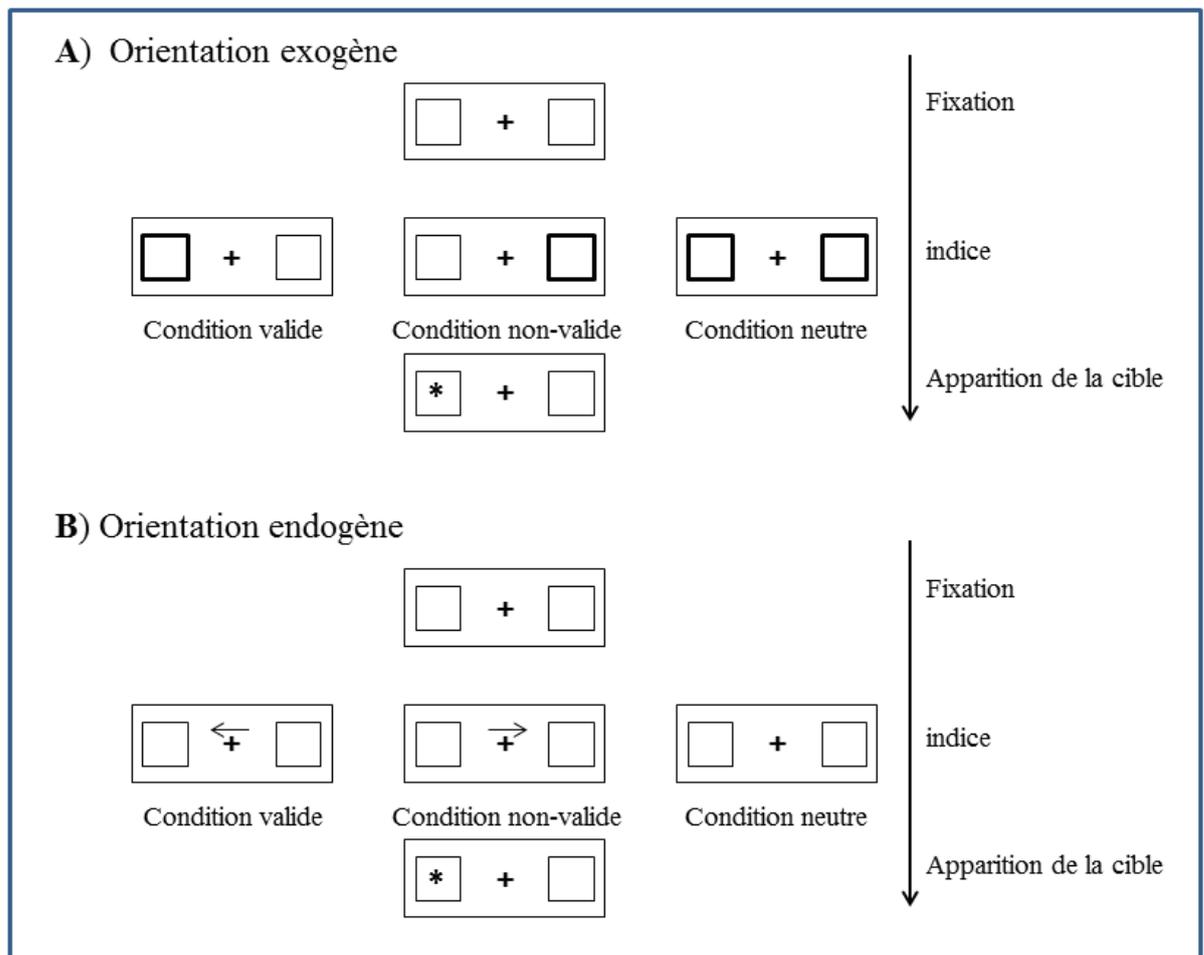


Figure 24 : Illustration des protocoles utilisés par Posner dans ses études portant sur l'orientation de l'attention.

Les travaux de Posner révèlent l'existence de trois opérations essentielles à l'orientation spatiale de l'attention :

- **L'engagement** de l'attention : le participant doit engager les ressources attentionnelles dans un endroit de l'espace pour traiter l'objet ou l'évènement d'intérêt.

- **Le désengagement** de l'attention : si un nouveau stimulus est présenté dans un autre endroit de l'espace, le participant doit désengager son attention de sa position actuelle avant de pouvoir la déplacer vers la nouvelle position du stimulus.
- **Le déplacement de l'attention** : il permet à l'attention de s'orienter rapidement vers de nouvelles positions pour explorer le champ visuel.

Plusieurs études impliquant des tâches de détection chez des sujets sains, montrent que les temps de réaction augmentent avec l'excentricité des stimuli (l'attention est orientée vers différentes cibles à différentes positions du point de fixation) (Marzi and Di Stefano, 1981; Chelazzi et al., 1988). En outre, la distribution spatiale de l'attention suit un gradient avec une diminution de l'effet de l'attention en fonction de l'excentricité de la cible (Downing & Pinker, 1985; Eriksen & Yeh, 1985)

De nombreuses études ont également montré l'importance, dans le paradigme de Posner, de l'intervalle temporel séparant le début de la présentation de l'indice du début de la présentation de la cible (CTOA : *cue to target onset asynchrony*) (Figure 25A). Si cet intervalle entre l'indice et la cible ne dépasse pas 300 ms, la condition valide produit toujours un effet positif (facilitation). A l'inverse, pour tout CTOA supérieur à 300 ms, les cibles non indicées sont détectées plus rapidement que les cibles indicées (Figure 25B). Ce phénomène, connu sous le nom **d'inhibition de retour** (IOR) (Klein, 2000; Posner and Cohen, 1984), a été interprété comme une stratégie permettant de faciliter l'exploration visuelle de l'espace d'une manière dynamique, en défavorisant la réinspection d'un endroit de l'espace récemment exploré (Chica et al., 2013, 2014; Klein, 2000; Posner and Cohen, 1984).

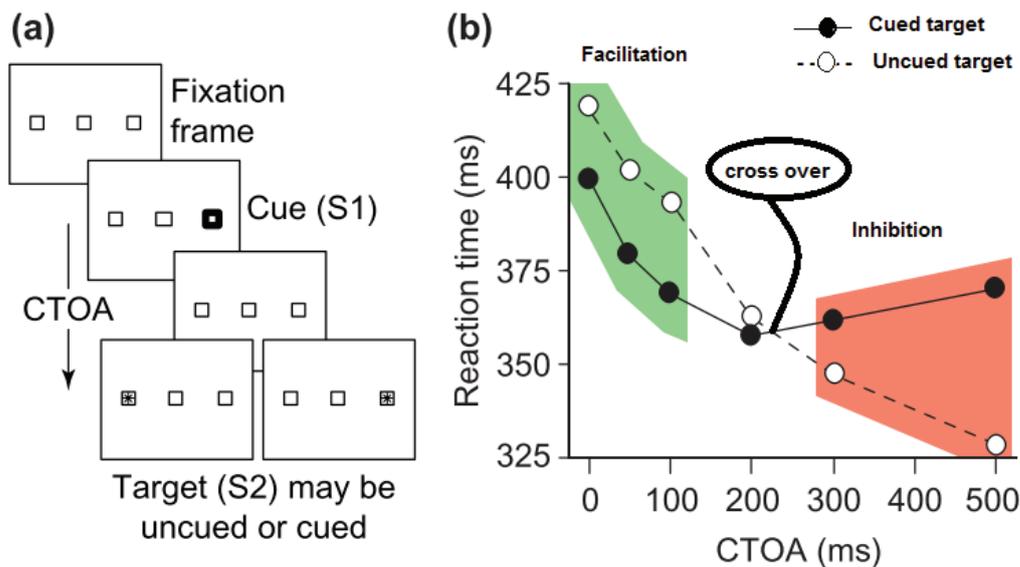


Figure 25 : Etude de l'inhibition de retour. (a) La séquence du paradigme d'IOR. Une fixation centrale est suivie par l'apparition d'un indice (S1) dans une des boîtes périphériques. Après un intervalle variable (CTOA), une cible (S2), représentée ici par un astérisque, est présentée à la position indiquée (à droite) ou non indiquée (à gauche). Le sujet doit répondre le plus vite possible à la détection de S2. (b) Les temps de réaction des réponses de détection. Les positions indiquées (essais valides) sont présentées par (●); les positions non indiquées (essais invalides) par (○). L'accélération des réponses aux positions indiquées à des intervalles CTOA les plus courts (vert) reflète l'effet facilitateur de l'orientation réflexive de l'attention vers l'indice. Par contre, pour des intervalles CTOA longs, les réponses aux positions indiquées deviennent plus lentes que celles aux positions non indiquées, révélant le phénomène d'IOR (rouge). Figure extraite de (Klein, 2000).

5. Relations entre l'attention spatiale et les mouvements oculaires

Nous sommes continuellement en train de bouger nos yeux pour ramener l'image des objets d'intérêt sur la zone centrale de notre rétine (fovéa). Mais en plus de ces mouvements explicites de l'attention, il nous est aussi possible, comme nous venons de le décrire, de déplacer notre focus attentionnel sans déplacer nos yeux (attention implicite). Posner en 1980 a été le premier à poser la question des liens possibles entre l'attention implicite et l'attention explicite et depuis, plusieurs études de l'attention implicite permettent d'aborder cette question.

Dans l'étude de Deubel and Schneider, (1996), les sujets avaient pour instruction de faire des saccades vers une cible à gauche ou à droite de la croix de fixation centrale et, en même temps, de discriminer une lettre présentée à la position ou à proximité d'une cible avant l'exécution de la saccade. Les résultats montrent que la discrimination de la lettre, bien qu'elle disparaisse systématiquement avant l'exécution de la saccade, était meilleure quand cette dernière était au même endroit que la cible (90% de réponses correctes). Dans le cas où la lettre occupait une position autre que la cible, la discrimination était proche du niveau de la chance. Cette réduction de performance de discrimination quand la lettre et la cible sont à des positions différentes, est

même observée lorsque ces deux positions sont connues d'avance du sujet. Ces résultats suggèrent un couplage spatial entre l'orientation de l'attention et la préparation d'une saccade.

Dans une autre étude Kowler et al (1995), il a été montré que la discrimination est meilleure à la position de la cible qu'ailleurs. De plus, le fait de détourner l'attention vers des cibles distantes de l'objectif interfère avec la performance des saccades (augmentation de latence et diminution de précision spatiale). Sur la base de ces résultats, il a été proposé que l'orientation de l'attention avant la saccade, «le déplacement pré-saccadique de l'attention», est une étape obligatoire pour la préparation de la saccade, en accord avec de nombreux autres travaux (Deubel and Schneider, 1996; Hoffman and Subramaniam, 1995; Zhao et al., 2012).

D'autres auteurs (Khan et al., 2015) ont cherché à comprendre comment l'exécution de la saccade vers certaines positions influence la discrimination visuelle à travers l'espace dans d'autres positions. Pour cela, ils ont comparé la performance de la discrimination à des endroits indicés (*cued position*) et non indicés (*uncued position*) avec saccade ou sans saccade (fixation). Ils ont trouvé que la performance de la discrimination à l'endroit indicé était similaire avec ou sans saccade, ce qui suggère que l'exécution de saccades ne conduit pas à un surcroît de performance par rapport à l'indication de la cible. En revanche, l'exécution de saccade conduit à une baisse des performances aux endroits non-indicés (*uncued position*), ce qui implique que la production d'une saccade vers une position donnée réduit le traitement perceptif vers d'autres positions en augmentant la composante inhibitrice de l'attention.

5.1. La théorie pré-motrice de l'attention proposée par Rizzolatti (1987)

La relation entre les mouvements de l'attention et des yeux est controversée. En effet, les deux systèmes peuvent travailler de façon autonome, comme lors du déplacement pré-saccadique de l'attention.

Une des théories majeures dans ce domaine est la théorie pré-motrice de l'attention. Cette théorie, proposée par Rizzolatti et al en 1987, suggère que les mécanismes impliqués dans le contrôle moteur sont les mêmes que ceux impliqués dans le déplacement de l'attention spatiale. Ainsi, l'attention spatiale serait la **conséquence** de l'activité du **système moteur**, c'est-à-dire que le déplacement d'attention serait achevé par la planification d'une action dirigée vers un but comme un mouvement oculaire. Cette théorie engendre quatre prédictions importantes (Smith and Schenk, 2012):

- L'attention et le contrôle moteur utilisent les mêmes substrats neuronaux (nous reviendrons sur ce point dans la partie suivante).
- L'attention spatiale implicite est fonctionnellement équivalente à la préparation motrice ou, dit autrement, la préparation motrice est nécessaire et suffisante pour orienter l'attention spatiale.
- La préparation motrice avec n'importe quel système moteur efférent devrait être suffisante pour produire un déplacement attentionnel.
- Si, lors de la planification du mouvement, une compétition existe entre différents systèmes efférents, l'attention devrait être dirigée vers la cible finale du mouvement oculaire.

5.2. Interaction entre adaptation saccadique et attention visuo-spatiale

Nous avons discuté précédemment du lien étroit entre les mouvements oculaires et l'attention, et rapporté des études qui montrent l'existence d'un déplacement pré-saccadique de l'attention. Une question plus précise abordée ces dernières années a été de savoir si l'attention est véritablement dirigée vers la position de la cible saccadique ou bien plutôt vers la position d'arrivée des yeux. Pour répondre à cette question, l'adaptation saccadique induite par le paradigme de double saut de cible (McLaughlin 1967) a été utilisée pour dissocier spatialement la réponse motrice (position finale des yeux) de la stimulation (position de la cible).

Dans l'étude de Ditterich et al (2000), l'attention était mesurée par une tâche de discrimination. Les auteurs ont utilisé le même setup que (Deubel and Schneider, 1996)(Figure 26). Il était demandé au sujet de faire une saccade vers une cible mais, avant que celui-ci ne la réalise, un symbole (à discriminer comme cible ou distracteur) était présenté brièvement à divers endroits à gauche ou à droite de la position de cible. A la fin de la saccade, le sujet devait indiquer si le symbole présenté correspondait à la cible ou à un distracteur. Les performances de discrimination étaient comparées avant et après une adaptation des saccades réactives en diminution d'amplitude. La performance de la discrimination ne changeait pas après l'adaptation, et la zone de discrimination optimale restait ancrée au niveau de la cible saccadique. Ces résultats suggèrent que, lors de la préparation saccadique, le foyer attentionnel est toujours dirigé vers la cible primaire et non à la position d'arrivée de la saccade. Les auteurs ont proposé deux interprétations à ces résultats : premièrement, les signaux d'attention et ceux des saccades sont traités séparément; deuxièmement, attention et saccades peuvent être traitées ensemble, mais l'adaptation a lieu en aval de ce traitement et influence seulement les saccades.

Deux autres études apportent des résultats différents (Collins and Doré-Mazars, 2006; Doré-mazars and Collins, 2005). Dans celles-ci, les auteurs ont montré que le foyer attentionnel pré-saccadique est dirigé vers la cible primaire avant adaptation mais se déplace en direction de la position finale de la saccade après adaptation. Une raison possible expliquant cette divergence avec les résultats obtenus par (Ditterich et al., 2000) pourrait être un manque de sensibilité de cette dernière étude. En effet, l'acquisition des données de la phase post-adaptation commençait après seulement 50 essais d'adaptation, un nombre qui peut être insuffisant pour provoquer un changement significatif de l'amplitude des saccades et de décalage associé de l'attention. Une autre explication est que le déplacement pré-saccadique de l'attention visuelle dépend du type de cibles saccadiques utilisé dans ces études, à savoir une cible ponctuelle (Ditterich et al., 2000) ou un stimulus visuel spatialement étendu (Collins & Doré-Mazars, 2006; Doré-Mazars & Collins, 2005). Une autre étude récente a montré que le déplacement pré-saccadique de l'attention serait déplacé à la fois vers la position de la cible saccadique et vers la position d'arrivée des saccades adaptées (Collins et al., 2010). Les auteurs concluent qu'après l'adaptation, deux focus attentionnels recouvrent respectivement la position de la cible d'une part, et la position finale de la saccade d'autre part, ou alternativement, que la taille d'un focus attentionnel unique augmente après adaptation pour englober les deux positions. Dans une autre étude (Khan et al., 2010), une adaptation en diminution d'amplitude des saccades est induite en déplaçant la cible pendant la saccade de sa position initiale de 15° à la position de 10°. De plus, lors de ces essais d'adaptation, un indice visuel que les sujets doivent ignorer, est présenté soit à 15° (position de la cible) soit à 10° (position attendue de fin de la saccade). Les auteurs montrent qu'après adaptation, un phénomène de facilitation saccadique (diminution de la latence) est observé uniquement lorsque l'indice visuel est présenté à 10°, c'est-à-dire au niveau de la position finale du mouvement, et non plus à 15° comme c'était le cas avant l'adaptation. Ces données semblent suggérer à nouveau l'existence d'un couplage spatial entre la position du foyer attentionnel, indiquée cette fois par une facilitation saccadique, et la position finale de saccade.

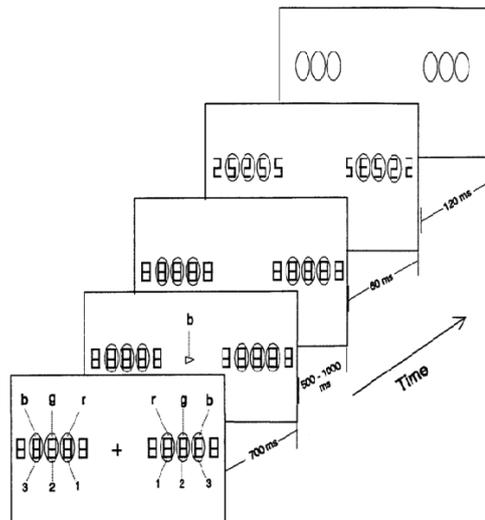


Figure 26 : Protocole développé pour mettre en évidence le déplacement pré-saccadique de l'attention. Tout d'abord, le sujet fixe une croix centrale pendant 700 ms, et une chaîne de lettres est visible à gauche et à droite de la fixation. Les trois éléments centraux dans chaque chaîne (numérotés consécutivement 1-3) apparaîtront sur une ellipse colorée de rouge, vert et bleu (indiqué par r, g, b sur la figure). Après un temps d'attente de 700 ms, un indice central sous forme de triangle de couleur apparaît pour indiquer la position de la cible. Ainsi, lorsque l'indice central est bleu comme dans la figure, la saccade doit être dirigée vers l'élément à la position 3 de la chaîne de droite. Le sujet doit alors préparer une saccade vers l'élément indiqué, mais ne doit l'exécuter qu'après disparition de l'indice central survenant 500-1000 ms plus tard. Après un autre délai de 60 ms, la cible à discriminer et les masques sont présentés successivement pendant 120 ms chacun puis disparaissent avant le début de la saccade. Ainsi, lorsque le mouvement de l'œil se produit, seules les ellipses de couleur restent visibles. A la fin de l'essai, le sujet doit indiquer l'identité de la cible à discriminer. Figure extraite de (Deubel and Schneider, 1996)

Mcfadden et al (2002) ont voulu déterminer si le déplacement implicite exogène de l'attention pourrait lui-même être adapté. Ils ont utilisé une modification de la *shooting line illusion* (Hikosaka Okihide et al., 1993). Pour susciter cette illusion, le sujet fixe un point central allumé en permanence tandis qu'un stimulus (indice) est allumé en périphérie à droite ou à gauche à 10°. Après un SOA variable (60-200 ms), une ligne (de 10° de largeur et 0.3° de hauteur) apparaît à la position adjacente de l'indice. Si le SOA entre l'indice et la ligne est choisi de manière à ce que l'attention du sujet soit située sur l'indice au moment de l'apparition de la ligne, celle-ci est perçue comme une ligne en expansion à partir de la position du point indicé. Si, au contraire, le SOA est trop court, l'attention du sujet est encore sur le point de fixation lorsque la ligne est présentée, et l'illusion d'expansion est inversée (dirigée du point de fixation vers l'indice). Cette tâche de *shooting line illusion* a été utilisée à la fois pour déterminer chez chaque sujet le SOA critique pour la tâche d'adaptation et pour mesurer les modifications de position d'attention liée à cette adaptation. Lors de la tâche d'attention, un indice périphérique est présenté à 9° et est déplacé de 3° après un certain temps suffisant pour déplacer l'attention du centre vers l'indice périphérique (intervalle correspondant au SOA optimal déterminé au préalable dans la tâche de *shooting line illusion*). Les mesures réalisées dans la tâche de *shooting line illusion* montrent que l'attention peut en effet être adaptée, soit vers l'avant, soit vers l'arrière

(en fonction de la direction du déplacement de l'indice lors de l'adaptation), et que cette adaptation est graduelle et spécifique de la direction adaptée. Le décours temporel et la quantité d'adaptation de l'attention étaient plus variables et en moyenne inférieures à ce qui est normalement observé avec l'adaptation des saccades. De façon intéressante, les auteurs rapportent également un transfert significatif de cette adaptation aux saccades oculaires (Figure 27).

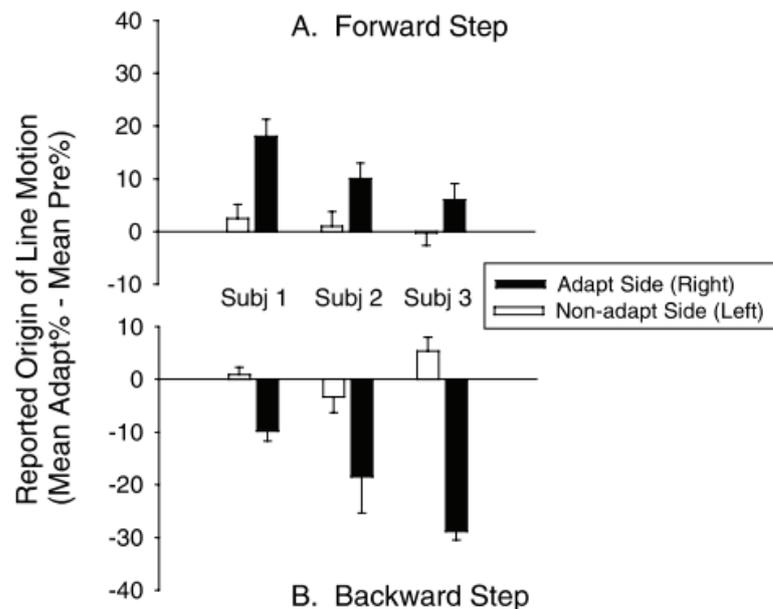


Figure 27. Adaptation de l'attention en augmentation et en diminution. Changement moyen de la *shooting line illusion* par rapport à la phase de pré-adaptation, pendant la phase d'adaptation (A) en augmentation d'amplitude (valeurs positives) et (B) en diminution d'amplitude (valeurs négatives). Figure extraite de (McFadden et al., 2002).

6. Les aires cérébrales impliquées dans l'attention visuo-spatiale

Grâce à des techniques récentes d'imagerie chez l'homme par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et par tomographie par émission de positrons (TEP) (Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 1993, 1998, 2008a; Coull and Nobre, 1998; Culham et al., 1998; Gitelman et al., 1999; Hahn et al., 2006; Hopfinger et al., 2000; Kastner et al., 1999; Kelley et al., 2008; Kim et al., 1999; Peelen et al., 2004) ainsi que des approches neurophysiologiques chez l'animal (Kastner and Ungerleider, 2000), de nombreuses études ont permis d'identifier les régions corticales et sous-corticales impliquées dans le contrôle de l'attention visuo-spatiale.

6.1. Etudes en TEP

Une étude par tomographie par émission de positron (TEP) (Corbetta et al., 1993) a été faite pour identifier le système neural impliqué dans l'orientation spatiale de l'attention vers une cible visuelle présentée dans l'hémichamp gauche ou droit. En accord avec les nombreuses études utilisant le paradigme de Posner, les résultats comportementaux montrent que les temps de réaction sont plus rapides dans une condition valide que dans une condition non-valide. Les résultats TEP montrent que le **CPP supérieur** et le **cortex frontal supérieur** sont plus activés quand l'attention est orientée vers une position périphérique, que ce soit à gauche ou à droite, que lorsqu'elle est maintenue au centre. Ces résultats suggèrent que ces deux régions sont impliquées dans l'orientation de l'attention dans **l'espace visuel** quel que soit la direction de l'orientation gauche ou droite.

D'autres analyses montrent l'implication du lobe pariétal supérieur et le lobe frontal lors de tâches endogènes (volontaire) et exogènes (automatique). De plus, une augmentation d'activité au niveau du **lobe pariétal supérieur droit** est observée lorsque les sujets **portent leur attention sur la gauche** mais quand ils portent leur attention **sur la droite**, on observe une augmentation d'activité dans les lobes **pariétaux supérieurs gauche et droit**. De plus, l'orientation de l'attention dans l'hémichamp droit implique l'activation du pariétal supérieur droit alors que l'orientation vers l'hémichamp gauche implique l'activation bilatérale du pariétal supérieur (Corbetta et al., 1993).

6.2. Etudes en IRMf

6.2.1. L'orientation implicite de l'attention et les mouvements oculaires

Certaines études se sont intéressées à la première prédiction de la théorie promotrice de l'attention, à savoir «l'attention et les mouvements oculaires utilisent les mêmes substrats neuronaux». Dans leur étude, (Corbetta et al., 1998) ont utilisé l'IRMf pour comparer les substrats anatomiques impliqués dans l'orientation de l'attention endogène implicite et les mouvements oculaires. Les auteurs ont trouvé des aires communes impliquées dans les deux processus, en accord avec l'hypothèse que **l'attention et les mouvements oculaires** sont anatomiquement reliés. Ces régions comportent le **lobe pariétal**, notamment le **sillon intrapariétal** (qui sépare le lobule pariétal supérieur de l'inférieur), **les lobes temporal et frontal (sillon précentral)** et enfin la partie latérale du lobe occipital (Figure 28).

Dans une autre étude de Gitelman et al (2000), les auteurs ont enregistré les mouvements oculaires au cours des examens d'IRM avec l'aide d'un système vidéo-oculo-graphique infrarouge. Les résultats montrent des activations au niveau du champ oculomoteur frontal (FEF), de l'IPS et de l'aire motrice supplémentaire (Figure 29). L'ensemble de ces études apporte donc une description qualitative cohérente des réseaux fronto-pariétaux impliqués à la fois dans l'attention implicite et l'attention explicite. En revanche, elles diffèrent quant au niveau relatif d'activation relevé pour ces deux systèmes. Sans les études de (Corbetta et al., 1998; Nobre et al., 2000; Perry and Zeki, 2000), on observe une activation plus élevée pour l'attention implicite que pour l'attention explicite tandis que les études de (Beauchamp et al., 2001; de Haan et al., 2008; Nobre et al., 2000) montrent au contraire plus d'activation en lien avec l'attention explicite qu'avec l'attention implicite. Une des explications de cette divergence peut être liée au type d'attention manipulée, exogène dans l'étude de (Beauchamp et al., 2001) versus endogène dans celle de (Corbetta et al., 1998), d'autant plus que cette dernière forme d'attention prend plus de temps à se déployer que l'attention exogène (Chica et al., 2013) (Chica et al., 2013) et donc requiert peut-être plus de ressources cérébrales.

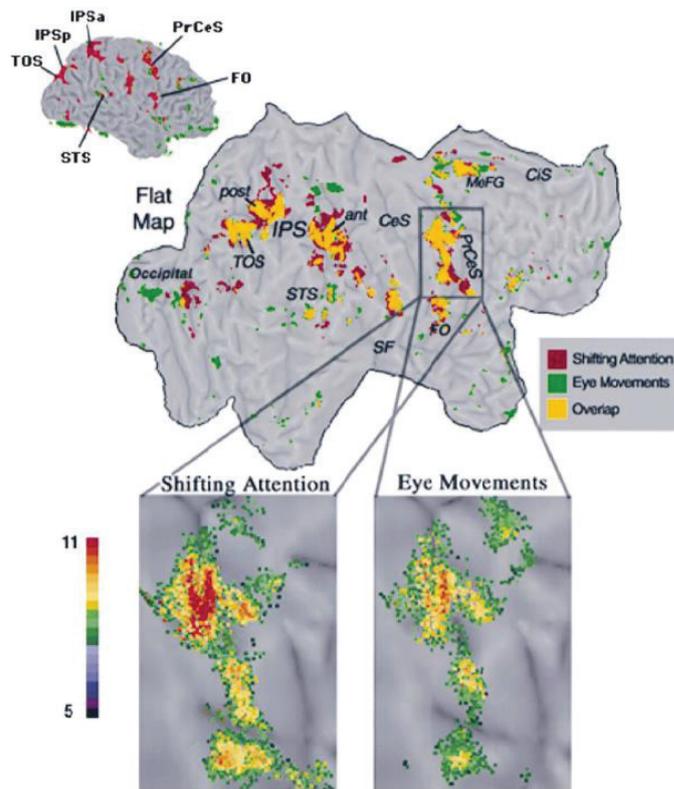


Figure 28. Aires cérébrales communes pour le contrôle de l'attention et le contrôle des mouvements oculaires. Les aires en rouge présentent une activation suite à l'orientation implicite de l'attention et en vert celles liées aux mouvements oculaires (explicites) pour un sujet. Les données fonctionnelles sont projetées sur trois dimensions et une représentation bidimensionnelle aplatie du cerveau du sujet. Les deux encadrés du bas représentent des vues élargies au niveau du sillon précentral dorsal et ventral pour l'activité liée à l'attention (à gauche) et l'activité liée aux mouvements oculaires (à droite). Une activation commune importante est observée en frontal, pariétal et temporal. CeS : sulcus central; CiS : sulcus cingulaire; FO : operculum frontal; MeFG : frontal gyrus medial; SF : fissure sylvian; STS : sulcus temporal superior; TOS : occipital sulcus transverse. Figure extraite de (Corbetta et al., 1998).

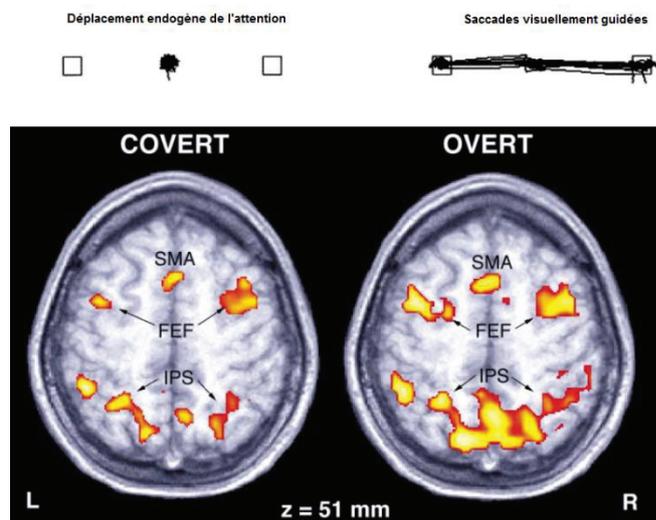


Figure 29: Substrats fronto-pariétaux communs des déplacements implicite et explicite de l'attention. En haut : les tâches implicites et explicites effectuées par le sujet sont représentées par l'enregistrement de la position oculaire pendant 30 s lors de la condition implicite (à gauche : absence de mouvements oculaires) et de la condition explicite (à droite : saccades oculaires précises vers les cibles). En bas : activations représentatives dans les tâches implicites et explicites au niveau du champ oculomoteur frontal (FEF, frontal eye field), du sillon intra-pariétal (IPS, intraparietal sulcus) et de l'aire supplémentaire motrice (SMA, supplementary motor area). Figure extraite et modifiée de Gitelman et al., 2000.

6.2.2. Etude du déplacement implicite de l'attention

Dans cette partie nous allons discuter certaines études qui se sont focalisées sur l'attention implicite et ont comparé les deux processus exogène et endogène.

Dans une autre étude de Gitelman et al (1999), l'IRMf a été utilisé pour déterminer les régions activées dans l'attention implicite exogène et endogène de l'attention. Les résultats montrent une activation commune pour les deux types d'attention au niveau cortical (aire prémotrice latérale, FEF ; cortex pariétal, notamment au niveau du sillon intra-pariétal ; et cortex cingulaire) mais aussi au niveau des structures sous-corticales comme les ganglions de la base et le thalamus. Les auteurs ont montré aussi une activation dominante de l'hémisphère droit bien que, durant cette tâche, l'orientation était aléatoirement dirigée dans les deux hémichamps. Dans une étude de Kim et al (1999), les auteurs se sont aussi intéressés aux régions cérébrales activées pour les deux types d'attention implicite, exogène et endogène. Ils ont montré également une activation corticale et sous-corticale. De plus, les résultats montrent que le CPP et le cortex temporo-occipital sont beaucoup plus activés pour l'attention endogène et que l'attention exogène est caractérisée par une asymétrie à droite pour l'activation du cortex pariétal.

6.2.3. Réorientation endogène de l'attention implicite

Dans le but d'investiguer les aires impliquées dans l'orientation volontaire de l'attention ou bien dans les processus de la réorientation de l'attention, une étude a utilisé l'IRMf pendant le paradigme de Posner (Corbetta et al., 2000). L'indice consistait en une flèche présentée pendant environ 2 secondes pour informer le sujet sur la position de la cible périphérique dans le champ visuel. Ainsi, le sujet dirigeait son attention sans bouger les yeux ni la tête. La cible était un astérisque blanc présenté pendant 100 ms à gauche ou à droite, à 3.3° du point de fixation (Figure 30). A la présentation de la flèche centrale (essai 'indice'), les résultats montrent une activité transitoire bilatérale au niveau **du lobe occipital (occipital latéral LO, fusiforme antérieur bilatéral et MT)**, ainsi qu'une activation plus soutenue au niveau du CPP dorsal le long du **sillon intrapariétal (IPS)** et du **cortex frontal**. L'activité transitoire au niveau des régions occipitales pourrait refléter l'analyse sensorielle de l'indice (flèche). Les auteurs suggèrent que l'activité soutenue de l'IPS jouerait un rôle dans le **maintien de l'attention à l'endroit indicé**. Ensuite, dans les essais valides ou non valides, une augmentation d'activité apparaît au niveau de la jonction temporo-pariétale de l'hémisphère droit quand la cible est présentée/déTECTÉE, en particulier lorsque cette dernière ne se situe pas à l'endroit attendu (essai non valide). Les résultats montrent une activation bilatérale au niveau du cortex pariétal mais

l'activation au niveau de l'IPS ventral et du FEF est plus forte lorsque l'attention est dirigée vers le champ visuel controlatéral (la réponse est spatialement sélective). Ce schéma d'activation du cerveau indique que les régions pariétales et frontales sont impliquées dans le contrôle de l'emplacement de l'attention.

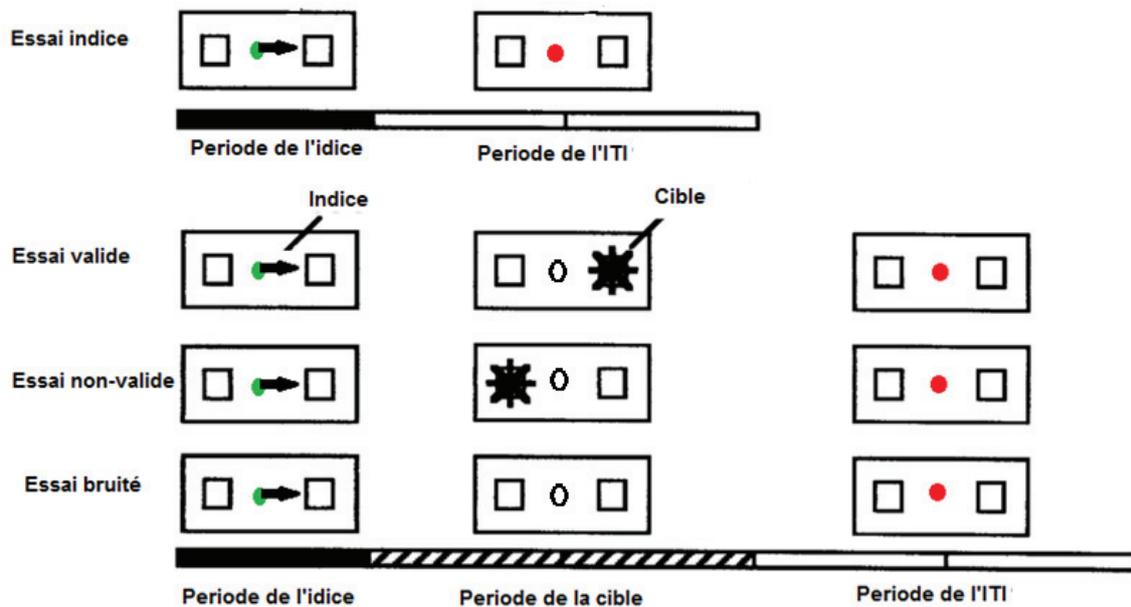


Figure 30 : Paradigme utilisé dans une étude IRMf pour étudier l'attention endogène. Chaque essai dure entre 4 et 7 périodes d'acquisition de résonance magnétique ($TR = 2.36$ s). Les périodes d'acquisition sont indiquées par des rectangles allongés au-dessous du paradigme. Dans un essai 'indice', une flèche de repère a été présentée pour 1 TR à la fixation (rectangle noir, période de l'indice) suivie par un intervalle inter-essais (ITI), période signalée par un changement de la couleur du point de fixation (du vert au rouge). La période ITI dure 2, 3 ou 4 TR (rectangles blancs). Dans un essai 'valide', la période de l'indice était identique. Au cours de la période d'essai (2 TR= 4,72 s ; rectangles hachurés), après un temps choisi au hasard entre 1500 et 3000 ms, un stimulus cible de 100 ms (astérisque) a été flashé dans la boîte qui a été indicé par la flèche. Le sujet doit répondre en appuyant sur un bouton dès qu'il détecte la cible. La période ITI suit juste après. Essai 'non-valide', la seule différence par rapport à un essai valide est que la cible a été flashée à l'emplacement de la boîte non-indicée. Essai 'bruité', même séquence que dans les essais valides et non valides, à part qu'aucune cible n'a été flashée au cours de la période cible. Figure extraite et modifiée de Corbetta et al., 2000.

6.2.4. Orientation exogène de l'attention

Dans l'étude de (Corbetta et al., 2000) précédemment discutée, les résultats montrent que, suite à l'apparition d'un stimulus dans une position inattendue, une activation est observée principalement dans certaines zones corticales de l'hémisphère droit: gyrus supramarginal, gyrus temporel supérieur ou jonction temporo-pariétale (TPJ), gyrus frontal inférieur (IFG), mais aussi, une activation bilatérale au niveau du IPS et FEF (Figure 31). Ce résultat a été confirmé dans une autre étude (Arrington et al., 2000) suite à la réorientation de l'attention à une position non attendue (rarement stimulée). Ces deux études montrent clairement l'activation du réseau ventral fronto-pariétal droit pour la réorientation spatiale de l'attention vers une position inattendue.

Certaines études montrent que ce réseau est également activé pour la détection de stimuli à basse fréquence en condition valide. Dans d'autres expériences, l'activation a été observée lorsque les stimuli ont été fixés au centre du regard (Kirino et al., 2000).

D'autres études se sont intéressées au réseau cortical impliqué dans la détection de changement des caractéristiques intrinsèques de stimuli présentés dans l'environnement. Dans l'étude de (Downar et al., 2000), les auteurs ont présenté aux sujets des stimuli visuels, auditifs et tactiles simultanés. Les changements occasionnels d'une caractéristique intrinsèque des stimuli (couleur du stimulus visuel passant du bleu au rouge, ou stimulus auditif passant d'un coassement de grenouilles à un bruit d'eau courante), quel que soit la modalité sensorielle affectée, induisent des modifications d'activité dans un ensemble de régions corticales de l'hémisphère droit : la TPJ, l'IFG, l'insula antérieure et le complexe cingulaire antérieur/aire motrice supplémentaire (AC / SMA). Ce réseau recouvre fortement le réseau qui est activé pour l'orientation spatiale (Figure 32). Ces résultats montrent aussi que le réseau ventral est impliqué dans la détection de changement non attendu des caractéristiques de stimuli indépendamment de la modalité du changement, que ce soit visuel, auditif ou tactile.

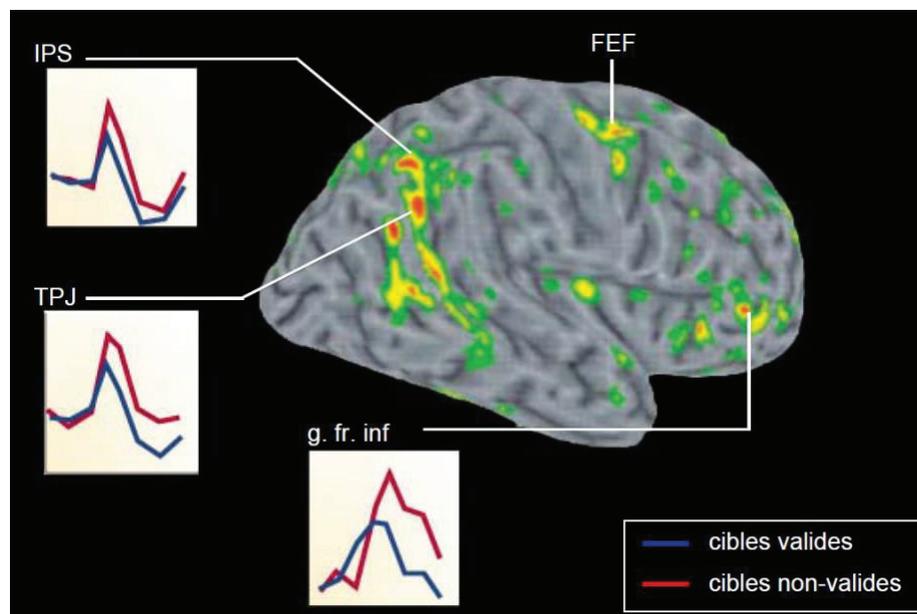


Figure 31 : Réorientation spatiale de l'attention vers des cibles non attendues. Carte des aires montrant une activation différentielle entre cibles rares non attendues (invalides) et cibles fréquentes et attendues (valides). Les graphes indiquent que la réponse métabolique est plus forte et plus soutenue pour des cibles non valides que pour des cibles valides. FEF, champ oculomoteur frontal ; IFG, gyrus frontal inférieur ; IPS, sillon intrapariétal ; TPJ, jonction temporo-pariétale. Figure modifiée extraite et modifiée de (Corbetta & Shulman, 2002).

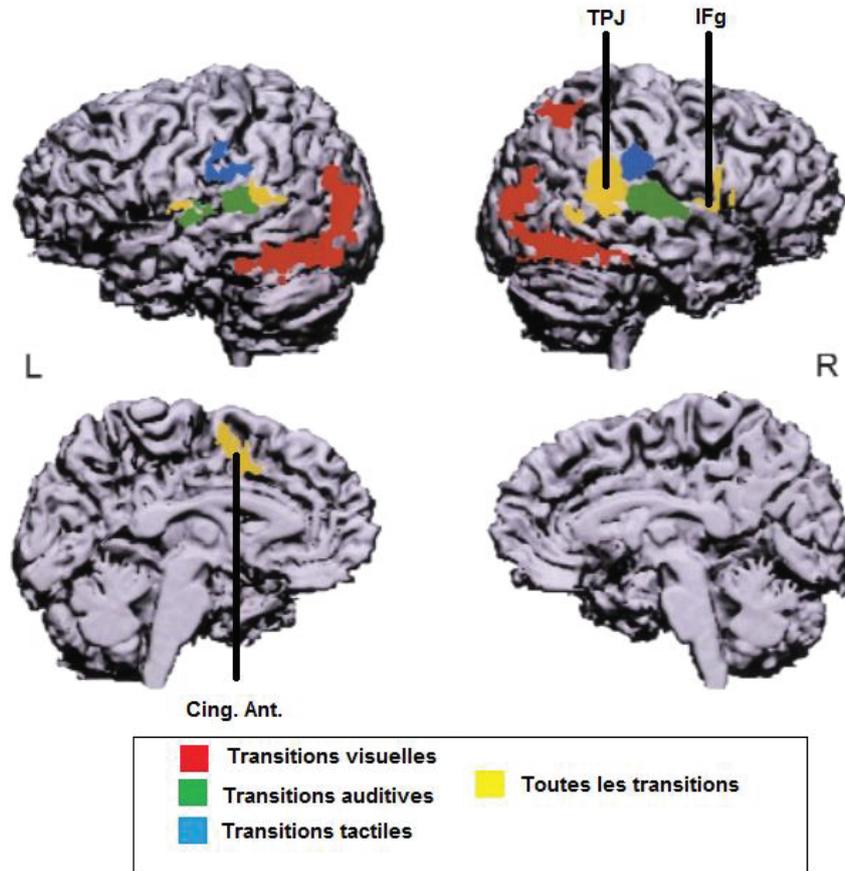


Figure 32 : Les régions du cerveau activées par des transitions visuelles, auditives et tactiles. Les activations multimodales sont fortement latéralisées à droite et correspondent à la jonction temporo-pariétale (TPJ), au gyrus frontal inférieur et à l'insula sur la paroi interne gauche, ainsi que les aires supplémentaires motrices et cingulaires du côté gauche. Les activations représentent les données moyennées de 10 sujets superposées sur le cerveau d'un sujet standard. L, à gauche; R, à droite. Figure extraite de (Downar et al., 2000).

6.3. Etudes de stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

La stimulation magnétique transcrânienne à impulsion unique (*single-pulse*) **sur le lobule pariétal inférieur (IPL)** (le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal) des deux hémisphères a été utilisée afin de déterminer le moment où ces aires interviennent dans l'orientation spatiale de l'attention dans un paradigme de Posner (Figure 33A) (Chambers et al., 2004). Les résultats montrent que, parmi ces quatre sites de stimulation, seule l'interférence avec le gyrus angulaire (AG) du cortex pariétal droit influence le processus attentionnel pour les latences de stimulation allant de 90 à 120 ms et 210-240 ms après l'apparition de la cible (Figure 33B). Plusieurs facteurs, dont l'intensité de la stimulation et la complexité de la tâche elle-même, pourraient déterminer si le traitement est précoce ou tardif dans le cortex pariétal dont le rôle est très important dans l'orientation spatiale. Anatomiquement, la période de temps critique pourrait dépendre des différentes voies visuelles empruntées : la voie retinotectale via le CS et la voie lente géniculostriée via le cortex visuel primaire (Figure 33C). En se basant sur cette hypothèse neuroanatomique, les auteurs ont stimulé différentes régions du IPL droit et gauche (gyrus angulaire, AG et gyrus supramarginal, SMG) à différents temps, tout en maintenant la tâche

constante. Les résultats de cette étude sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle le AG droit fait partie d'un réseau fronto-pariétal ventral latéralisé qui relie l'IPL, le lobe temporal et le cortex frontal ventral (Corbetta & Shulman, 2002; Rushworth, Ellison, & Walsh, 2001). Ce réseau serait un médiateur des changements automatiques (involontaires) de l'attention à des stimuli saillants et jouerait une fonction d'alerte attentionnelle. L'implication biphasique de l'AG droit montrée dans cette étude indique qu'une réorientation efficace nécessite à la fois un traitement précoce et tardif par le CPP postérieur. Les auteurs suggèrent que la phase précoce de ce traitement (90-120 ms) fournit un signal relativement général qui déclenche le désengagement de l'attention de son emplacement actuel, tandis que la phase tardive (210-240 ms) transmet une information visuelle plus complexe nécessaire pour discriminer la cible à la nouvelle position.

L'activation des régions inférieures du CPP dépend du test utilisé. Ainsi, dans l'étude de (Meister et al., 2006), des sujets volontaires ont été testés pour détecter une petite cible ronde flashée pendant 40 ms d'une manière unilatérale à gauche ou à droite, ou bien bilatérale. La TMS est appliquée sur la TPJ ou le STG (gyrus temporal supérieur). Les résultats montrent que la TMS sur la TPJ droite perturbe la détection de stimuli bilatéraux

Dans une autre étude les auteurs ont exploré le rôle du cortex pariétal ventral et dorsal dans l'attention endogène et l'attention exogène (Chica et al., 2011). Les auteurs montrent pour la première fois une relation causale entre perturbation du fonctionnement du sillon intra-pariétal droit et déficits d'attention dans ces deux modalités exogènes et endogènes. Par comparaison, la jonction temporo-pariétale est également impliquée mais seulement dans l'attention exogène.

6.4. Etudes cliniques

Les patients avec une lésion au niveau du cortex pariétal peuvent détecter les stimuli visuels dans l'hémichamp contralésionnel dans une condition valide mais ils sont lents ou ils n'arrivent pas à détecter les mêmes stimuli en condition non valide (Posner and Cohen, 1984). Ce déficit est plus important après une lésion du CPP droit que du CPP gauche, et notamment lorsque la lésion se situe au niveau de la TPJ (Friedrich et al., 1998). Ces observations suggèrent que le CPP situé près de la TPJ est important pour la réorientation de l'attention vers des stimuli visuels qui apparaissent à des positions non attendues.

Les lésions de la partie inférieure du CPP (impliquant l'AG et/ou la TPJ) induisent en général une négligence spatiale unilatérale, syndrome caractérisé par une grande difficulté des patients à orienter l'attention vers l'hémichamp contralésionnel (à gauche). Des études

neuropsychologiques ont démontré que des lésions du CPP inférieur et de ses connexions avec le cortex frontal ipsilatéral perturbent l'orientation exogène de l'attention, mais pas l'orientation endogène (Bartolomeo and Chokron, 2002; Bourgeois et al., 2012; Thiebaut de Schotten et al., 2005; Thiebaut De Schotten et al., 2011). Nous détaillerons dans une section suivante l'un des déficits attentionnels induits par des lésions de la partie inférieure du CPP: l'héminégligence. Ce résultat a été confirmé récemment en utilisant chez le sujet sain des techniques de stimulation non invasives telles que la TMS (Chica et al., 2011). En outre, les interactions fonctionnelles identifiées par la neuroimagerie entre le cortex frontal et pariétal semblent également différer lorsque l'attention spatiale est orientée de façon endogène comme exogène (Buschman and Miller, 2007).

Des études sur les patients atteints de lésions focales montre que les lésions du **cervelet** ne compromettent pas le déplacement de l'attention spatiale implicite (Yamaguchi et al., 1998).

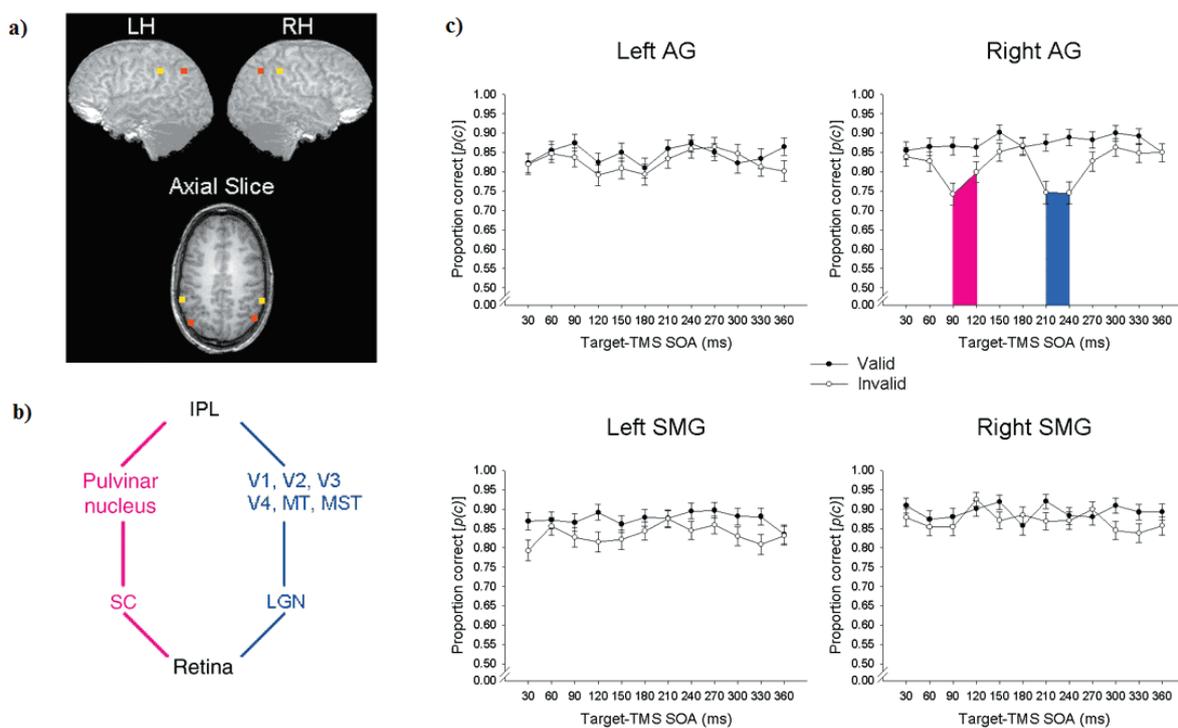


Figure 33 : Sites de stimulation pariétaux, voies neurales et résultats de l'expérience de TMS impulsion unique. (A) les régions neuroanatomiques au sein de l'IPL qui ont été perturbées par TMS, indiquées pour un observateur. Les sites anatomiques ont été définis pour chaque individu à partir de ses images IRM. Les points rouges, gyrus angulaire (AG); points jaunes, gyrus supramarginal (SMG). LH, hémisphère gauche; RH, hémisphère droit. (B) Anatomie simplifiée des voies visuelles rétino-tectales (rapide; rose) et géniculostriée (lente; bleu) chez les primates. SC, colliculus supérieur; LGN, noyau genouillé latéral; MT, cortex temporal médial; MST, cortex temporal supérieur médial. (C) Taux de réponses correctes en fonction de la SOA entre cible et TMS, représentés séparément dans les 4 graphes pour les différents sites stimulés. L'analyse portant sur les SOAs cible -TMS de 90/120 ms (bande rose) et de 210/240 ms (bande bleue) (TMS après apparition de la cible)- montre, pour les essais invalides, une interaction significative entre la SOA et la validité de l'indice seulement pour le AG droit. La même analyse réalisée pour les essais valides ne montre aucun résultat significatif (tous $P > 0,4$). Les barres d'erreur montrent l'intervalle de confiance de 95%. Figure extraite de (Chambers et al., 2004).

En résumé :

Les différentes études discutées ci-dessus suggèrent l'existence de deux réseaux attentionnels (Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 2008a)

1. Un réseau fronto-pariétal dorsal bilatéral, dont les régions principales comprennent la partie supérieure du CPP, en particulier le sillon intrapariétal (IPS), le lobule pariétal supérieur (SPL), et le cortex frontal dorsal avec des aires situées le long du sillon précentral et englobant le champ oculomoteur frontal (FEF). Ce système dorsal génère et maintient le signal endogène. L'activation de ce réseau permet la sélection des stimuli sensoriels en fonction des objectifs internes ou les attentes du sujet et fournit le résultat de cette sélection aux centres moteurs appropriés pour l'orientation et l'engagement de l'attention spatiale par le biais de la voie descendante (*top-down*).

2. Un réseau fronto-pariétal ventral qui est en grande partie latéralisé à l'hémisphère droit et qui comprend la jonction temporo-pariétale [partie postérieure du sillon supérieur temporal (STS), le gyrus supérieur temporal (STG) et la partie ventrale du gyrus supramarginal (SMG)] et la partie ventrale du cortex frontal (VFC) [partie médiane du gyrus frontal (MFG), gyrus frontal inférieur (IFG), opercule frontal et insula antérieur]. Ces zones sont recrutées lors de la détection de stimuli saillants et pertinents dans l'environnement, en particulier quand ces derniers sont inattendus, et cela par l'intermédiaire de la voie ascendante (*bottom-up*) d'orientation de l'attention (Corbetta et al., 2008).

6.5. Interaction entre le réseau ventral et le réseau dorsal

Une des premières théories proposant une interaction entre les deux réseaux a été proposée par (Corbetta & Shulman, 2002). D'après les auteurs, **le réseau ventral** sert de système d'alerte qui détecte les stimuli comportementaux pertinents dans l'environnement tandis que sa localisation précise dépend du réseau dorsal IPS-FEF. Ainsi, une interaction du réseau ventral sur le réseau dorsal est supposée nécessaire pour que le système TPJ-VFC agisse comme **un disjoncteur** (*circuit-breaking*) pour interrompre l'activité cognitive en cours quand un stimulus pertinent est détecté. Ce fonctionnement donne la possibilité aux sujets, face à un événement non-attendu, de mettre immédiatement fin à la tâche qui est en cours et de déployer leur attention vers une nouvelle tâche consistant à identifier ce nouvel événement (Figure 34).

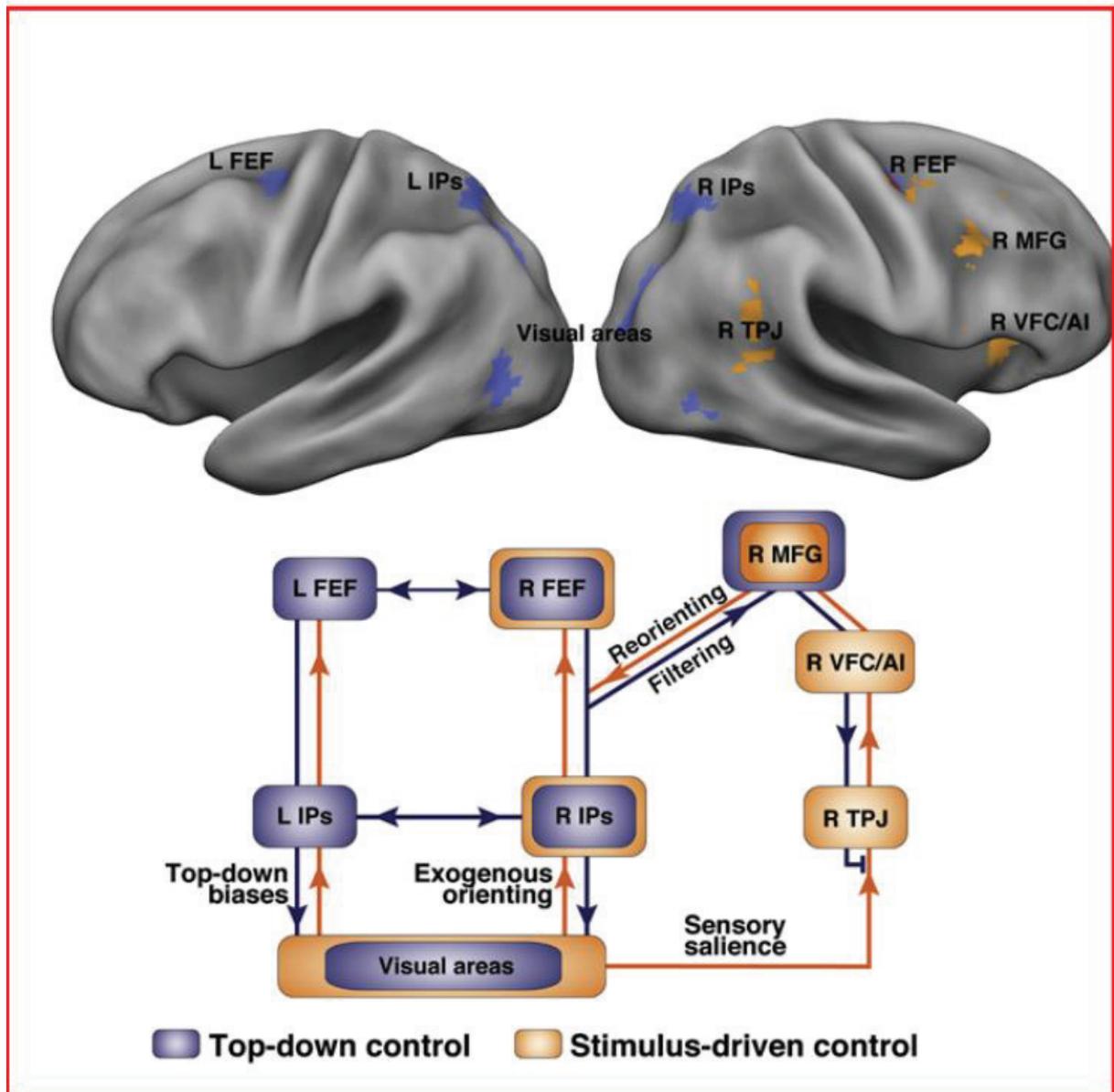


Figure 34 : Interactions entre le réseau dorsal et le réseau ventral. Les régions en bleu sont celles qui sont toujours activées par les indices centraux indiquant, soit la position, soit les caractéristiques de l'objet qui va apparaître en périphérie. Les régions en orange sont toujours activées lorsque l'attention est réorientée vers un objet inattendu mais pertinent pour l'individu. Le panneau inférieur montre le modèle d'interaction entre réseau dorsal (bleu) et réseau ventral (orange) quand la réorientation de l'attention est induite par des stimuli. Les régions du réseau dorsal (FEF et IPS) envoient un signal (*top-down*) vers les aires visuelles et, via le MFG, un signal de filtrage au réseau ventral, limitant l'activation ventrale à des stimuli comportementaux importants. IPS et FEF sont également importants pour orienter l'attention exogène. Globalement, le réseau dorsal coordonne l'orientation de l'attention pour la sélection stimulus-réponse. Quand la réorientation de l'attention est induite par l'apparition d'un stimulus saillant, le réseau ventral envoie par l'intermédiaire de MFG, un signal de réorientation au réseau dorsal. Figure extraite de (Corbetta et al., 2008).

7. L'héminégligence

7.1. Définition

L'héminégligence, aussi nommée «négligence spatiale unilatérale ou NSU», est un trouble de l'attention caractérisé par un biais comportemental dans la détection et la réponse à des objets sur le côté controlatéral de la lésion. Ce syndrome est observé le plus souvent après des lésions au niveau de différentes aires corticales ou sous-corticales suite à un accident vasculaire cérébral (AVC) et ce, plus fréquemment au niveau de l'hémisphère droit que gauche (Bartolomeo, 2007; Heilman et al., 1987; Karnath, 2015; Karnath and Rorden, 2012; Mesulam, 1999; Parton et al., 2004; Snow and Mattingley, 2006). Les patients atteints d'héminégligence ont tendance à ignorer les stimuli (objets, personnes ou autres) qui se trouvent dans l'espace contralésionnel, alors qu'ils arrivent normalement à identifier les mêmes stimuli présentés du côté ipsilatéral à la lésion. Ainsi, après une lésion du côté droit du cerveau, les patients ignorent les gens situés sur leur côté gauche, ne se rasent ou ne se maquillent que le côté droit du visage. Ils ne mangent que les aliments placés dans la moitié droite de leur assiette. Lors de leur déplacement, certains patients se heurtent aux obstacles placés sur leur gauche.

Toutefois, ces comportements ne sont pas liés à un déficit du champ visuel (une hémianopsie) bien qu'elle puisse être associée à une héminégligence. Ce sont bien des troubles attentionnels et non perceptifs ou moteurs. La NSU est l'une des thématiques neuropsychologiques les plus étudiées aujourd'hui sur le plan clinique et fondamental (Karnath, 2015).

7.2. Base neuronales de l'héminégligence

7.2.1. Régions corticales

Ce trouble attentionnel résulte généralement d'une lésion au niveau d'un réseau impliquant différentes zones de l'hémisphère droit (Figure 35) : le sillon intrapariétal, le lobule pariétal inférieur et la jonction temporo-pariétale (Bartolomeo, 2007; Parton et al., 2004). D'autres auteurs suggèrent aussi que le site le plus crucial de la lésion neurologique chez les patients héminégligents réside au niveau du gyrus temporal supérieur (STG) (Chokron et al., 2000; Chokron.S et al., 2008; Corbetta and Shulman, 2011). D'autres études impliquent aussi l'IFG (Husain and Kennard, 1996) ainsi que l'insula antérieure et le gyrus frontal moyen (MFG) (Parton et al., 2004).

En général, les lésions qui causent la NSU affectent plus le réseau ventral de l'attention TPJ-VFC que le réseau dorsale IP-FEF (Husain and Kennard, 1996; Karnath and Rorden, 2012).

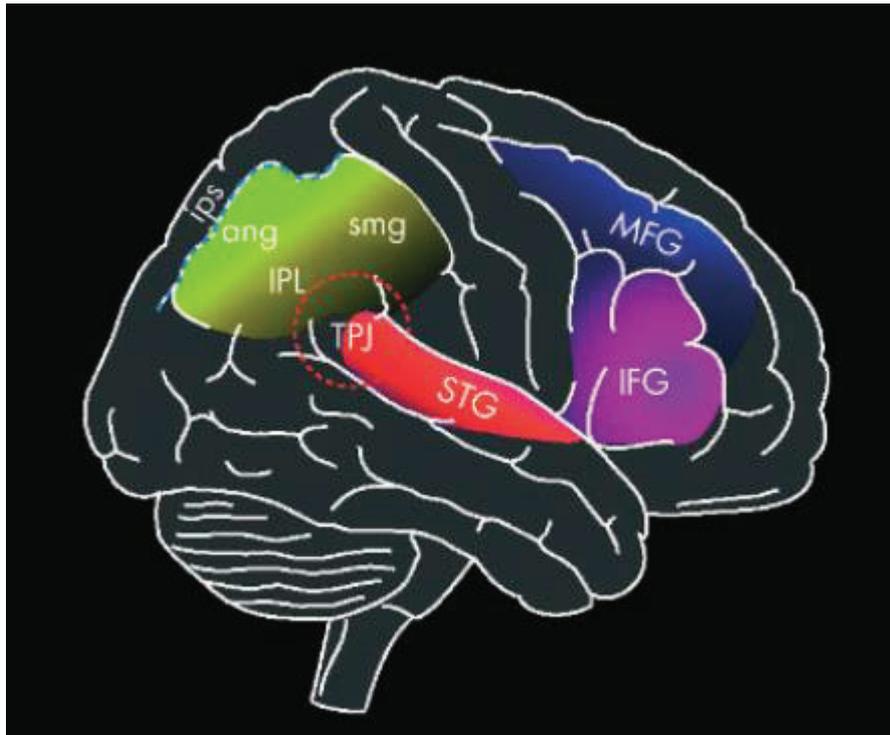


Figure 35 : Les régions corticales au niveau de l'hémisphère droit qui ont été associées à l'héminégligence : Gyrus angulaire (ang) et gyrus supramarginal (smg) du lobe pariétal inférieur (IPL), la jonction temporo-pariétale (TPJ), le gyrus temporal supérieur (STG), et le gyrus frontal inférieur (IFG) et moyen (MFG). Figure extraite de (Parton et al., 2004).

La substance blanche

Dans un travail récent de (Thiebaut de Schotten et al., 2005), les auteurs ont exploré les bases neurales de la NSU grâce à une nouvelle technique d'imagerie, le tracking de fibres par DTI (*diffusion tensor imaging*). Afin d'éviter des séquelles neurologiques lors de l'ablation des tumeurs cérébrales, le neurochirurgien réveille les patients pendant l'intervention et inactive temporairement de petites régions du cerveau (environ 5 mm) avec des stimulations électriques. Si le patient montre des troubles, généralement du langage et des fonctions sensori-motrices, le chirurgien laisse cette région intacte afin de préserver sa fonction. Dans cette étude, les auteurs ont testé les fonctions visuo-spatiales en demandant à deux patients subissant l'ablation d'un gliome cérébral, de marquer d'un trait de crayon le centre d'une ligne horizontale à plusieurs reprises au cours de l'opération (test de bissection). Selon les zones du cerveau inactivées, la bissection réalisée par les patients restait précisément centrée ou au contraire déviait vers la droite. Ces déviations survenaient après inactivation **du lobule pariétale inférieur** et de la partie **caudale du gyrus temporel supérieur**, mais pas de sa **partie rostrale**. Toutefois, l'inactivation de **la substance blanche** provoquait aussi les déviations les plus importantes. Dans

le cas de NSU sévère, les lésions peuvent atteindre la substance blanche. Par conséquent, la lésion de ces fibres peut déconnecter le cortex frontal, temporal, et pariétal (Bartolomeo, 2007; Thiebaut de Schotten et al., 2005) Cette nouvelle technique d'imagerie, le tracking de fibres par DTI , a également permis d'identifier cette région de la substance blanche comme une importante voie de communication entre **le lobe frontal et le lobe pariétal** : la deuxième branche du faisceau longitudinal supérieur (SLFII).

Rappelons que le faisceau longitudinal supérieur comprend trois branches : SLFI est la branche la plus dorsale, SLFII est la voie médiane, et SLFIII est la voie la plus ventrale. **Le SLFI** connecte des aires du **réseau attentionnel dorsal** activé pendant l'orientation de l'attention spatiale, et le **SLFIII** connecte les structures du **réseau attentionnel ventral** qui est activé lors de la réorientation induite par des stimuli. En outre, de part sa position intermédiaire, le SLFII connecte les aires pariétales du réseau ventral aux aires préfrontales du réseau dorsal, permettant ainsi une communication directe entre les réseaux dorsal et ventral (Thiebaut De Schotten et al., 2011). Cela explique qu'une lésion au niveau de l'IPL accompagné d'une lésion de la substance blanche voisine peut causer de sévères signes d'héminégligence (Doricchi and Tomaiuolo, 2003; Verdon et al., 2010). Cela est dû à une déconnexion entre le réseau ventral pariétal et le réseau dorsal frontal (via la lésion du SLFII). De plus, **le SLFI** est réparti symétriquement entre les hémisphères gauche et droit, **le SLFII** montre une tendance à la latéralisation droite et le **SLFIII** est latéralisé à droite. Cette asymétrie anatomique des connexions pariéto-frontales prédit une asymétrie de la performance comportementale dans des tâches d'attention visuo-spatiale chez les sujets sains (Thiebaut De Schotten et al., 2011) (Figure 36).

Cette étude conforte l'hypothèse d'un modèle de traitement de l'espace chez l'homme faisant appel, non pas à **une région corticale bien précise, mais à un vaste réseau pariéto-frontal** situé dans l'hémisphère droit.

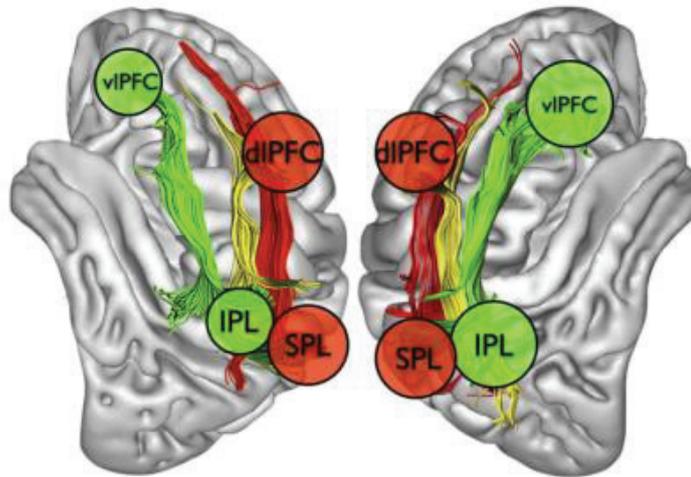


Figure 36 : Représentation schématique des réseaux attentionnels fronto-pariétal dans les deux hémisphères. Selon (Corbetta & Shulman, 2002; Thiebaut De Schotten et al., 2011). IPL et SPL, lobules pariétaux inférieurs et supérieurs. DLPFC (cortex préfrontal dorsolatéral) et DLPFC (cortex préfrontal ventrolatéral). Les trois branches du faisceau longitudinal supérieur (SLFI en rouge, II en jaune et III en vert). Figure extraite de (Bartolomeo et al., 2012).

7.2.2. Régions sous-corticales

La NSU peut également être causée par des lésions sous-corticales. Les lésions les plus fréquemment en cause se situent au niveau **du thalamus**, en particulier au niveau des **noyaux sous-corticaux** (pulvinar, caudé, putamen) (Karnath and Rorden, 2012; Watson and Heilman, 1979)

Quel type d'attention est altéré?

La NSU correspond plus étroitement au dysfonctionnement **d'un système de détection de cible** que d'un système d'orientation endogène, en particulier lorsque **les stimuli sont non attendus** (Bartolomeo and Chokron, 2002; Natale et al., 2005). Lors des expériences utilisant le paradigme de Posner, certains patients héminégligents ont un déficit de l'orientation exogène (délais courts entre l'indice et la cible) alors qu'ils restent capable d'orienter leur attention de manière endogène lorsque les délais entre l'indice et la cible sont plus longs (Bartolomeo et al., 2001). En effet, ces patients sont capables de réorienter leur attention endogène du côté négligé quand la nature invalide de l'indice apparaissant du côté sain peut être fortement prédite (protocole avec probabilité élevée d'essais invalides de ce type). Malgré cela, un trouble de l'orientation endogène de l'attention est rencontré chez certains patients et, dans ce cas, aggrave la NSU (Siéroff et al., 2007).

7.3. Les différents tests de l'héminégligence

Plusieurs tests sont utilisés pour évaluer la NSU et ses diverses composantes. Dans cette partie, nous allons en aborder quelques-uns.

- **Tests de barrage :** Le patient doit détecter des éléments cibles sur une feuille de papier puis les barrer ou les entourer. Les patients héminégligents gauche ont tendance à utiliser une stratégie de recherche allant de la droite vers la gauche, ou anarchique. Les tests utilisés sont des barrages de lignes (Albert, 1973), barrage de lettres (Massironi & al., 1988) et barrage d'étoiles (Wilson, 1987).
- **La copie d'une figure :** On présente au patient une figure puis on lui demande de la recopier (Figure 37A). Le patient peut oublier de recopier toute la partie gauche du modèle et/ou seulement la partie gauche de chaque élément. Le premier déficit correspond à une perturbation de la représentation égocentrique («négligence centrée sur l'espace», en l'occurrence de la feuille). Le second correspond à une perturbation de la représentation allocentrique («négligence centré sur l'objet»).
- **Test de cloches** (Gauthier et al. 1989) : Ce test porte sur la détection de cloches placées parmi des distracteurs sur une feuille de papier. Le patient doit entourer avec un stylo toutes les cloches sur cette feuille qui est placée devant lui sans bouger ou incliner son tronc (Figure 38B).
- **Les tests de bissection de ligne :** Le patient doit indiquer par un trait, le milieu d'une ligne horizontale. En cas d'héminégligence, un décalage de la bissection du côté de la lésion cérébrale est mis en évidence (Bisiach et al., 1983) (Figure 37C). Chez les sujets sains, une tendance à bissecter légèrement à gauche du vrai centre de la ligne est classiquement observée, un phénomène connu sous le nom de *pseudoneglect* (Bowers and Heilman, 1980).

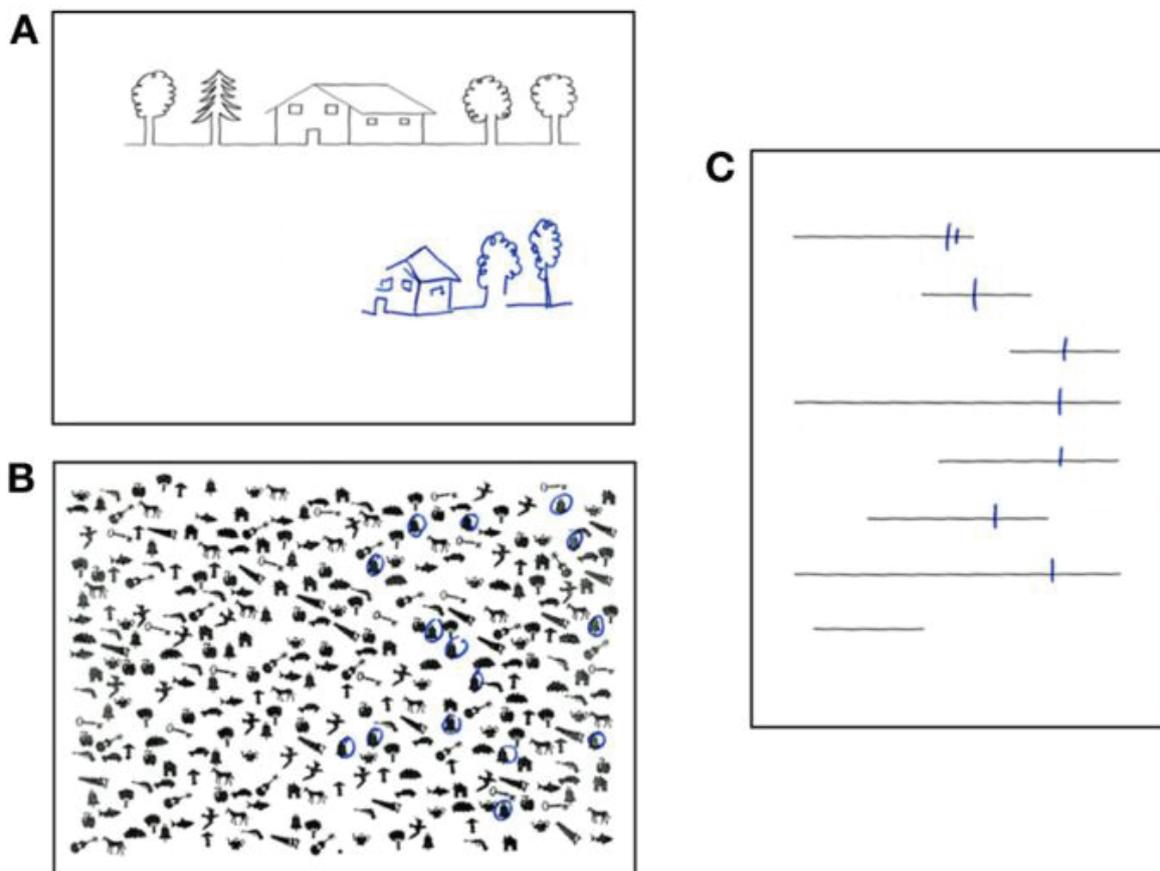


Figure 37 : Performance d'un patient avec négligence spatiale gauche dans les tests papier-crayon. (A) La copie d'un dessin avec une omission d'éléments du côté gauche. (B) Test de cloches avec omission des cibles à gauches (cloches) (C) Bissection de lignes horizontales avec une déviation vers la droite. Figure extraite de (Bartolomeo et al., 2012).

7.4. Rééducation

Deux approches se distinguent dans la rééducation de l'héminégligence, **une approche *top-down* et une approche *bottom-up*.**

- **L'approche *top-down*** : Elle exige la participation active du patient. La principale méthode utilisée est l'exploration visuelle ou *visual scanning*. Le patient est chargé d'orienter son regard vers le côté négligé. L'objectif est d'améliorer le biais comportemental du patient héminégligent, en agissant sur la conscience qu'il a de son déficit, c'est-à-dire à un niveau cognitif élevé.

- **L'approche *bottom-up*** : Cette approche consiste en l'utilisation de manipulations sensorielles passives, ou d'une tâche d'adaptation prismatique.

- Les stimulations sensorielles : il est possible de réduire différentes manifestations d'héminégligence par une stimulation vestibulaire, électrique transcutanée ou vibratoire des muscles du cou à gauche permettant une rotation du tronc vers la gauche tout en gardant la tête droite.

- Le cache oculaire ou *eye-patching* : le but de cette approche de cache oculaire est d'inciter le patient à détecter de façon préférentielle les informations visuelles issues de l'hémi-espace gauche.

- Adaptation prismatique : cette procédure consiste à induire une adaptation sensimotrice des mouvements de pointage du bras dirigés vers une cible visuelle. Lors de la phase d'exposition (Figure 38), l'expérimentateur demande aux sujets portant des lunettes prismatiques déviant l'image des objets vers la droite (*right shifting prism*) de pointer des cibles visuelles. Au début, le sujet va commettre des erreurs en pointant trop à droite de la cible. Progressivement, il va corriger ses erreurs et **s'adapter** à la déviation prismatique pour pointer directement sur la cible. Lorsqu'on lui enlève les lunettes, on observe que le sujet pointe à gauche de la cible, un **after effect** constituant un signe cardinal de l'adaptation.

Grâce à cette technique d'adaptation prismatique (déviation droite), les symptômes cliniques de la NSU gauche peuvent être améliorés (Pisella et al., 2006; Rossetti et al., 1998; Tilikete et al., 2001) (Figure 39).

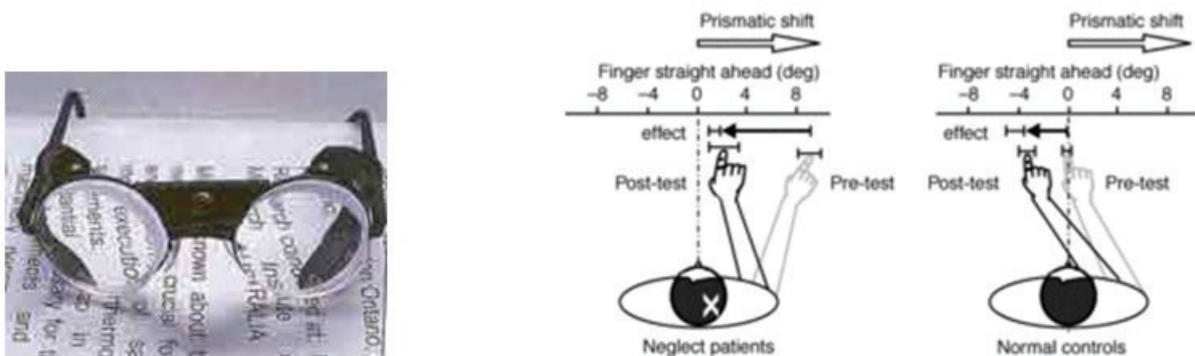


Figure 38 : A gauche, lunette prismatique. A droite, tâche d'adaptation prismatique lors d'une déviation vers la droite utilisée comme procédure de réhabilitation de la négligence spatiale gauche. Figure extraite et modifiée de Rossetti et al. 1998.

Objectifs des études

Tout au long de cette introduction, nous avons essayé d'aborder et de mettre au clair les connaissances acquises sur les saccades oculaires, l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale. Nous avons abordé les liens qui existent entre les mouvements oculaires et l'attention visuospatiale mais aussi plus spécifiquement entre l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale. La partie expérimentale qui suit cherche à apporter d'autres réponses pour compléter nos connaissances. Se basant sur certaines études décrites dans l'introduction, cette partie expérimentale aborde chez les sujets sains deux grandes questions subdivisée en deux chapitres. Dans **le premier chapitre** nous avons cherché à caractériser le lien existant entre l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale. Dans **le deuxième chapitre**, nous avons étudié les caractéristiques de l'adaptation des saccades volontaires qui restent peu étudiées à ce jour.

Partie I : Lien entre l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale

Ce lien a été étudié à travers deux études, une première étude qui est purement comportementale puis une deuxième étude couplant la même tâche comportementale avec la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) guidée par L'IRM.

La première étude a pour but de tester l'hypothèse d'un effet de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude sur l'attention visuo-spatiale chez les sujets sains. L'étude est constituée de deux expériences.

Une première expérience a permis de tester l'effet de l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives ou des saccades volontaires sur l'attention exogène testée dans une tâche de détection simple sans bouger les yeux (attention 'covert'). Les résultats démontrent une réduction du temps de réaction dans la tâche de détection, spécifiquement après adaptation des saccades réactives vers la gauche, et pour les cibles situées dans l'hémichamp gauche. L'absence de modification de temps de réaction dans toutes les autres conditions d'adaptation (adaptation des saccades réactives dirigées vers la droite, adaptation des saccades volontaires vers la gauche ou vers la droite), ainsi que dans les différentes sessions contrôles (réalisation –sans adaptation- de saccades réactives ou volontaires dirigées vers la droite ou vers la gauche) démontre ainsi la forte spécificité de ce couplage entre adaptation et attention. De plus, une **deuxième expérience** a permis d'établir la robustesse de cette démonstration initiale.

En effet, nous avons pu confirmer l'effet de l'adaptation des saccades réactives dirigées vers la gauche en diminution d'amplitude sur l'attention exogène lorsque celle-ci est testée dans une tâche de détection impliquant une discrimination spatiale.

La seconde étude utilise la stimulation magnétique Transcrânienne (TMS) guidée par L'IRMf afin de tester le rôle de la jonction temporo-pariétale droite (rTPJ) à la fois dans l'adaptation des saccades réactives et dans le couplage que l'étude précédente a démontré entre cette adaptation des saccades réactives et l'attention visuo-spatiale.

Le choix de cette aire et de ce type de saccade repose d'une part, sur une étude d'imagerie montrant une activation au niveau de la rTPJ lors de l'adaptation des saccades réactives en backward et d'autre part, sur le rôle connu de la JTP dans le déplacement automatique de l'attention. Le protocole de cette étude sera le même que celui qui a été utilisé lors de la première expérience de la première étude. Chaque sujet a effectué 4 sessions séparées par au moins une semaine d'intervalle. La TMS a été appliquée sur la jonction temporopariétale droite à 30, 60, 90 et 120ms ms après l'initiation des saccades horizontales pendant la phase d'adaptation.

Partie II : La rétention de l'adaptation des saccades volontaires

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques de l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude. En effet, ce type d'adaptation associé à ce type de saccade est relativement négligé dans la littérature. Nous avons testé la rétention à court et moyen termes de l'adaptation et chercher à déterminer s'il existe un effet de la latéralité manuelle sur le développement et/ou la rétention de l'adaptation. L'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude a été induite et quantifiée chez des sujets droitiers et gauchers, et la rétention a ensuite été mesurée de façon répétée à différents délais sur plusieurs jours (immédiatement, 5 min, puis 1, 5, 11 et 19 jours).

Partie I: Adaptation saccadique et attention visuo-spatiale

Article I: L'effet de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude sur l'attention visuo-spatiale

Deployment of spatial attention without moving the eyes is boosted by oculomotor adaptation

Ouazna Habchi, Elodie Rey, Romain Mathieu, Christian Urquizar, Alessandro Farnè[†] and Denis Pélisson^{*†}

Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, Unit 1028, CNRS Unit 5292, Lyon I University, Lyon, France

Vertebrates developed sophisticated solutions to select environmental visual information, being capable of moving attention without moving the eyes. A large body of behavioral and neuroimaging studies indicate a tight coupling between eye movements and spatial attention. The nature of this link, however, remains highly debated. Here, we demonstrate that deployment of human covert attention, measured in stationary eye conditions, can be boosted across space by changing the size of ocular saccades to a single position via a specific adaptation paradigm. These findings indicate that spatial attention is more widely affected by oculomotor plasticity than previously thought.

OPEN ACCESS

Edited by:

Rachael D. Seldner,
University of Michigan, USA

Reviewed by:

Therese Collins,
Université Paris Descartes, France
Eckart Zimmermann,
Forschungszentrum Jülich, Germany

*Correspondence:

Denis Pélisson,
Integrative, Multisensory, Perception,
Action and Cognition Team, Lyon
Neuroscience Research Center,
INSERM, Unit 1028, CNRS Unit
5292, Lyon I University, ImpAct Team,
Bâtiment INSERM 16, Avenue du
Doyen Lépine, 69676 Bron, France
denis.pelisson@inserm.fr

[†]These authors have contributed
equally to this work.

Received: 12 December 2014

Accepted: 13 July 2015

Published: 04 August 2015

Citation:

Habchi O, Rey E, Mathieu R,
Urquizar C, Farnè A and Pélisson D
(2015) Deployment of spatial
attention without moving the eyes is
boosted by oculomotor adaptation.
Front. Hum. Neurosci. 9:426.
doi: 10.3389/fnhum.2015.00426

Keywords: exogenous attention, reactive saccade, voluntary saccade, saccadic adaptation, covert attention

Introduction

Evolution has provided vertebrates with advanced systems allowing attention to be directed elsewhere from where the eyes look (Posner, 1980). Typically, we select visual information via overt movements of the eyes (saccades) and covert shifts of attention (without saccades). Although the functional coupling between eye movements and spatial attention mechanisms is central to prominent theories of attention control (Rizzolatti et al., 1987; Sheliga et al., 1994; Hoffman and Subramaniam, 1995; Kowler et al., 1995; Deubel and Schneider, 1996; Nobre et al., 1997; Beauchamp et al., 2001; Craighero et al., 2004; Corbetta et al., 2008; Smith and Schenk, 2012), the conditions in which this coupling exists remain highly debated. For example, contrasting with the original version of the pre-motor theory of attention, Smith and Schenk (2012) proposed that this coupling exists mainly in the particular case of the pre-saccadic shift of attention and of exogenous attention. A successful tool to qualify this coupling consists in testing visual detection or discrimination abilities—as proxies for attention deployment—after temporary modification of eye movements' size through saccadic adaptation. Adaptation is a plastic re-calibration of the motor commands that compensates for saccade execution errors (Hopp and Fuchs, 2004; Pélisson et al., 2010; Prsa and Thier, 2011; Herman et al., 2013) and that can be induced non-invasively in the laboratory by using the double-step target paradigm (McLaughlin, 1967). To date, scholars have found that the enhancement of visual perception typically occurring at the landing position of an upcoming saccade—called pre-saccadic shift of attention—follows the new metrics of eye movement induced by adaptation (Doré-mazars and Collins, 2005; Collins and Doré-Mazars, 2006; Collins et al., 2010; Khan et al., 2010). However, the discovery that brain lesion can selectively disrupt the ability to orient covert attention without compromising the pre-saccadic shift of attention (Blangero et al., 2010), casts serious doubts on their supposedly intimate relationship (Smith and Schenk, 2012). Therefore, whether

saccadic adaptation can modulate the deployment of pure covert attention remains unknown. In addition, we were also interested to assess whether such modulation is specific to the type of adapted saccades, given the known differences of adaptation properties and neural substrates between reactive saccades (RS), elicited automatically in response to a change in the visual display, and voluntary saccades (VS) elicited when scanning a stationary visual display (Zimmermann and Lappe, 2009; Pélisson et al., 2010; Gerardin et al., 2012; Panouillères et al., 2014). Resolving these issues will provide strong insight into the nature and possible neural substrates of the link between the eye movements and attention systems.

Here, we investigated directly these questions by testing in healthy subjects the effects of saccadic adaptation on spatial attention as indexed by two visual tasks where saccadic eye movements were prohibited. In Experiment I, a simple detection task was performed before and after adapting, in a between subjects design, RS and scanning VS. In Experiment II, a spatial discrimination task was used, in a within subject design, to ascertain the nature of the changes in visuospatial attention following RS adaptation.

Materials and Methods

Experiment I

Subjects

Seventy-three healthy volunteers were recruited for Experiment I [35 females and 38 males, 71 right-handed and 2 left-handed, mean age: 24.66, Standard Error of Mean (SEM \pm 0.69)]. All subjects had a normal or corrected-to-normal vision, and had no history of neurological or psychiatric disorder. All subjects gave their informed consent to participate to the study, which lasted less than 1 h. The experiment conformed to the code of ethics of the World Medical Association – Declaration of Helsinki (2008) and all procedures were approved by the local ethics committee.

Subjects were pseudo-randomly assigned (taking into account age and gender) to one of four groups of the RS condition or one of the 4 groups constituting the VS condition; five of the subjects were enrolled in more than one group (four subjects in two groups and one subject in three groups) and were tested at intervals ranging from 1 to 4 months. Each RS and VS condition followed a 2 \times 2 factorial design with the factors “hemi-field” (left vs. right) and “saccade task” (adaptation vs. control).

Two groups ($N = 10$ each) performed a RS adaptation protocol in either the left hemi-field (Adapt-Left: 5 Females, mean age 23.4, SEM \pm 3.2) or the right hemi-field (Adapt-Right: 4 Females, mean age 24.7, SEM \pm 2.5); two other groups ($N = 10$ each) serving as controls performed a RS control task either in the left hemi-field (Control-Left: 5 Females, mean age 25.5, SEM \pm 1.6) or right hemi-field (Control-Right: 6 Females, mean age; 25.9, SEM \pm 1.0). Two groups were submitted to a VS adaptation protocol in either the left hemi-field (Adapt-Left: 5 Females, mean age 24.2, SEM \pm 1.2) or right hemi-field (Adapt-Right: 5 Females, mean age 24.1, SEM \pm 0.64) and two control groups performed a VS control task in either hemi-field

(Control-Left: 5 Females, mean age 23.6, SEM \pm 0.84; Control-Right: 5 Females, mean age 26.6, SEM \pm 1.90).

Apparatus

Subjects sat in a dimly lit room, 57 cm away from a 17-inch ($30^\circ \times 40^\circ$ of visual angle) computer screen (140 Hz) with their head stabilized by a chin rest, cheekbone rests, and forehead support. Visual stimuli (0.6° diameter black dots on a grey background) were presented using a Visual Stimuli Generation system (Cambridge Research Systems, Cambridge, UK). Binocular eye movements were recorded at a frequency of 500 Hz and spatial resolution of 0.05° using an infrared tracker (EyeLink 1000, SR Research, Canada). A calibration of the Eye tracker was performed before each recording session by asking subjects to serially fixate nine dots constituting a rectangle ($28^\circ \times 38^\circ$) covering the computer screen surface. Laboratory-developed software coupled with a real-time interface allowed on-line monitoring of eye movements and triggering of the visual stimulation. Eye movement data were stored for off-line analysis. Key press responses in the visual detection task were collected using a button box located along the subject's body midline.

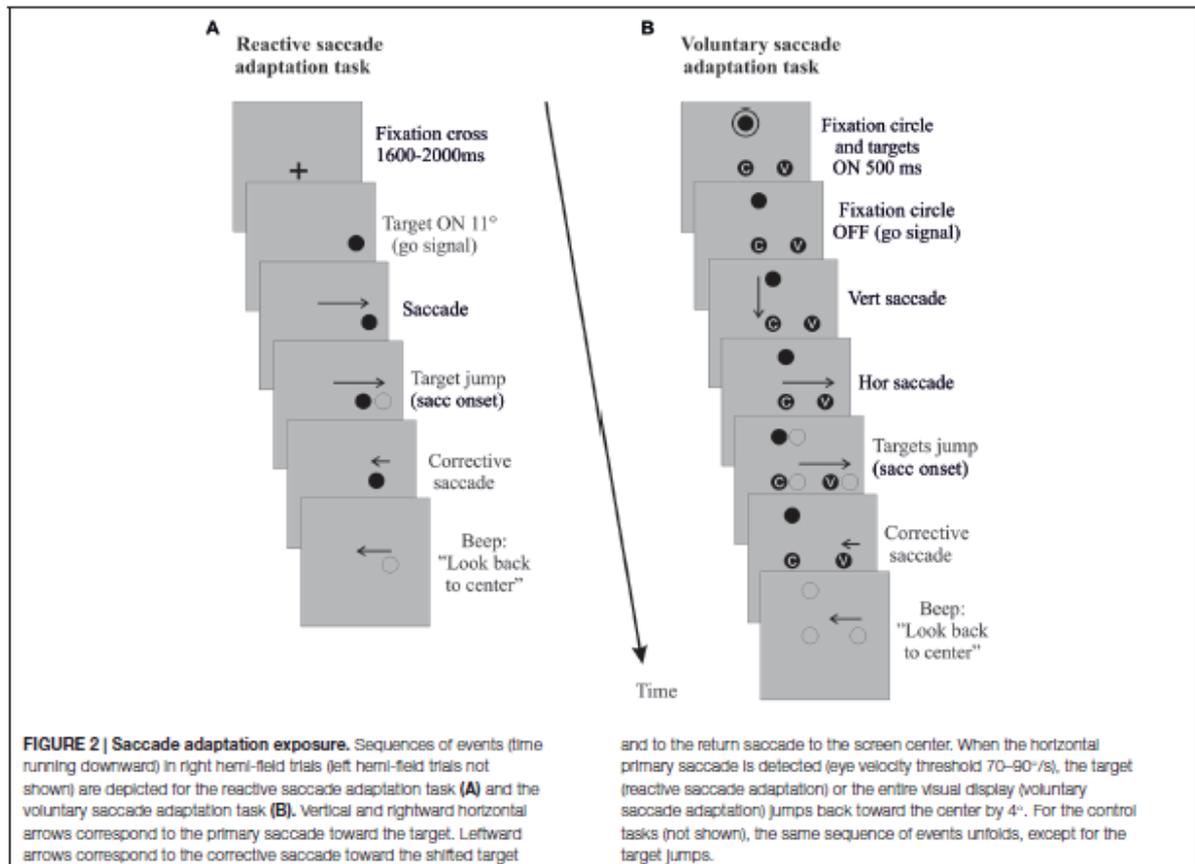
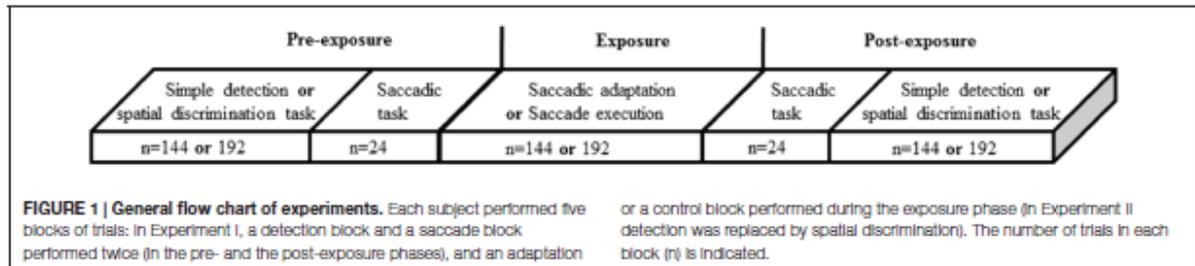
Procedure

Each of the four sessions per condition (2 saccade tasks \times 2 hemi-fields) involved three phases: pre-exposure, exposure and post-exposure (Figure 1). The exposure phase consisted in either a saccadic adaptation task or its corresponding control task (mere execution of saccades) with visual targets presented in either the left or right hemi-field. Pre-exposure and post-exposure phases were identical, comprising a saccadic task and a visual detection task performed sequentially, each task measuring performance in both hemi-fields.

Exposure phase of reactive saccade condition

The classical double-step paradigm (McLaughlin, 1967) was used to induce backward adaptation of RS. This paradigm consists in systematically shifting the target in the direction opposite to, and at the onset of, each horizontal primary saccade. At the beginning of each adaptation trial (Figure 2A), a central fixation cross (FC) was presented. After a random delay (1600–2000 ms) the FC was turned off and simultaneously a target appeared at an eccentricity of 11° , in either the right hemi-field (Adapt-Right group) or left hemi-field (Adapt-Left group). Subjects were instructed to look at the target as soon as it appeared. When the horizontal saccade was detected (eye velocity threshold: $70\text{--}90^\circ/\text{s}$, on average 9 ± 0.6 ms after the saccade onset as measured off-line) the target was shifted backward from 11° to 7° (i.e., a target step corresponding to 36% of the initial target eccentricity). The displaced target remained visible for 500 ms after the end of the horizontal saccade. At the end of each trial, a beep indicated the subjects to look back to the center of the screen and prepare for the next trial. The FC reappeared 1200 ms after the beep. This adaptation exposure phase was composed of three blocks of 48 trials.

In the control task, participants performed RS directed either to the left hemi-field (Control-Left group) or to the right hemi-field (Control-Right group). This control task was identical to the



adaptation task, except that the target was presented randomly at 11° or 7° with equal probability and did not jump at saccade onset. The control exposure phase was composed of three blocks of 48 trials.

Exposure phase of voluntary saccade condition

A modified double-step paradigm (Panouillères et al., 2014) was used to induce backward adaptation of VS (Figure 2B). At the beginning of each trial, subjects had to look at a fixation point (FP) located 7° above the horizontal meridian. After 1600 ms, a circle appeared around the FP concurrently with two

targets: one at 7° below the FP (screen center) and another located at 11° along the screen horizontal meridian either in the right hemi-field (Adapt-Right group) or in the left hemi-field (Adapt-Left group). After 500 ms the circle turned off, signaling subjects to perform first a vertical saccade to the central target, then a horizontal saccade toward the lateral target. To enforce attentive fixation of each target, subjects were instructed to fixate a small grey letter inside the central and lateral targets. When the horizontal VS was detected (eye velocity threshold: 70–90°/s), the FP and the two targets were shifted backward by 4° (i.e., by 36% of the lateral target initial eccentricity). At the end of each trial,

a beep indicated the subjects to look back to the center of the screen and to prepare for the next trial. The number of trials and size of intra-saccadic target steps were identical to those in the RS condition.

In the control task, participants performed VS directed either to the left hemi-field (Control-Left group) or to the right hemi-field (Control-Right group). This control task was identical to the adaptation one, except that the lateral target was located at 7° or 11° with equal probability and that no target jumped at saccade onset. The control exposure phase was composed of three blocks of 48 trials.

Pre- and post-exposure phases

Each pre- and post-exposure phase comprised a saccadic task (Figures 3A,B) and a simple detection task (Figure 3C). In the saccadic task, subjects performed 24 saccade trials (12 rightward and 12 leftward, randomly interleaved). The design of this saccadic task was similar to that of the corresponding (reactive or voluntary) exposure phase, except that once the horizontal saccade was detected (eye velocity threshold: 70–90°/s), the visual display was turned off to suppress any visual feedback, and a beep occurring 500 ms later informed subjects to look back to the center.

The simple detection task, designed to measure exogenous shifts of covert attention, involved 3 blocks of 48 trials. As shown in Figure 3C, subjects were instructed to fixate a cross at the center of the screen. After 800, 1600 or 2000 ms, a peripheral target appeared randomly at one of eight different locations (3°, 7°, 11°, 15°, either left or right) along the horizontal meridian. Participants had to maintain their gaze on the FC throughout the trial and to respond by pressing a button with their dominant hand as soon as they detected the target, which disappeared at button-press (or after a fixed delay of 500 ms in case of no response). Eye position was monitored online and a warning beep sounded whenever subjects moved their eyes more than 1° away from the FC, in which case the trial was excluded from analysis.

Data Analysis

Eye movement data were analyzed off-line using custom software developed in Matlab v.7.1 (Math Works Inc., Natick, MA, USA). Data from the left and right eyes were averaged. The start and end positions of each primary horizontal saccade were identified based on a velocity threshold of 50°/s, and were used to compute saccadic amplitude and gain. Saccadic amplitude was the difference between the initial and the final positions of the eye. Saccadic gain was calculated by dividing saccade amplitude by target retinal eccentricity (difference between the target position and the starting position of the saccade). The mean saccadic gain was obtained separately for each group, for rightward and leftward saccades and for pre- and post-exposure phases. Then, the gain change between pre- and post-exposure was calculated separately for the adapted and non-adapted hemi-fields, and for the reactive and voluntary saccades. A negative value indicates an increase—whereas a positive value indicates a decrease—of saccadic gain in the post-phase relative to the pre-exposure phase. As a significant gain change was found in

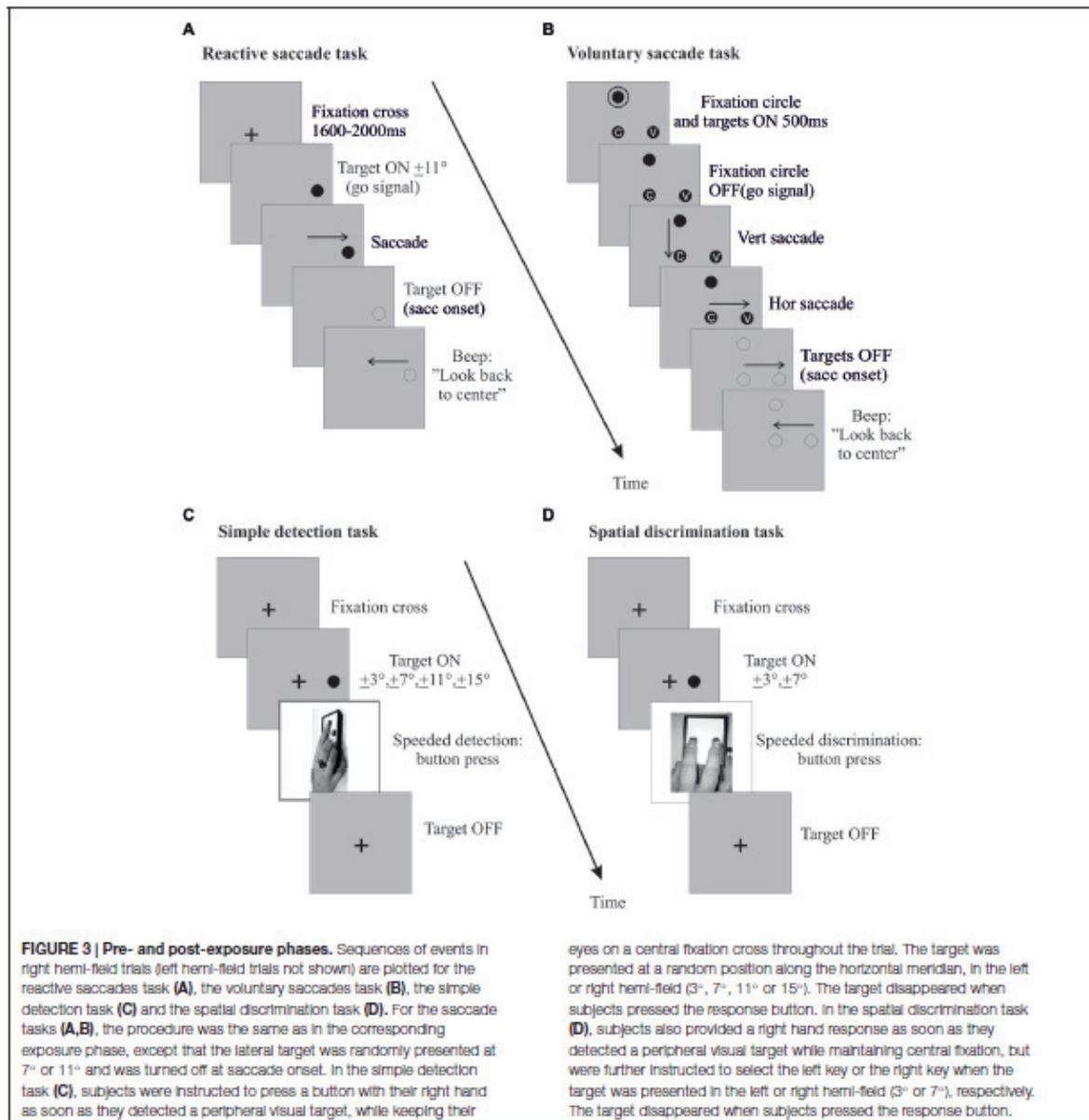
the adaptation tasks of each individual participant, all subjects were included for subsequent analyses. Trials with saccades that were not correctly detected or were contaminated with blink were eliminated, as well as trials with a saccade gain outside the range of mean \pm 3 SD. Eliminated trials represented 3% (SEM \pm 0.29) of the total number of RS trials and 5.57% (SEM \pm 0.29) of the total number of VS trials.

In the simple detection task, manual reaction time (RT) was defined as the time elapsed between the target onset and the button press. The median RT was calculated separately for each subject, for the four target eccentricities (3°, 7°, 11° and 15°), the two hemi-fields (left and right) and for the pre- and post-exposure phases, and then averaged in each group of subjects. An attention deployment index was calculated as the difference of manual RT between pre- and post-exposure phases and expressed as a percentage relative to the pre-exposure value. Thus, a negative value indicates an increase (i.e., slower response), whereas a positive value indicates a decrease (i.e., faster response) of manual RT in the post- relative to the pre-exposure phase. This polarity of calculation was chosen such that the index logically represents variations of performance, and we applied the same convention for the calculation of gain changes to ease the comparison of these oculomotor and detection performance changes (see Figure 7). Trials where subjects failed to maintain eye position within 1° of the FC or responded faster than 200 ms or slower than 500 ms were eliminated (representing 7%, SEM \pm 1.27 and 5.98%, SEM \pm 0.71 of the total number of detection trials in RS and in VS conditions, respectively).

Statistical analyses were performed with Statistica 9 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). First, to quantify saccadic adaptation, repeated-measures ANOVAs were performed on the mean saccadic gain measured separately in each group of subjects, with the factors Phase (pre, post) and Hemi-field (exposed, unexposed). Similarly, for the simple detection task, the median manual RT was submitted to repeated-measures ANOVAs separately for each group, with the factors: Phase (pre, post), Hemi-field (exposed, unexposed) and Target eccentricity (3°, 7°, 11°, 15°). Finally, the attention deployment index was submitted to an ANOVA testing the factors Type of exposure (adaptation, control), Hemi-field (exposed, unexposed) and Target eccentricity (3°, 7°, 11°, 15°). *Post hoc* Fisher's least significant difference (LSD) tests were used to explore significant interactions. Significance was set at $p < 0.05$. Values are reported as mean \pm 1 SEM. All data from the saccadic tasks and simple detection task were normally distributed, as verified by Lilliefors test, and the homogeneity of variances was confirmed using the Hartley test.

Experiment II

The objectives of Experiment II were: (1) to provide internal replication of the novel effect of oculomotor plasticity on visual detection performance discovered in Experiment I (see "Results" Section); (2) to confirm the attentional nature of this effect by testing its generalization to a spatial discrimination task; and (3) to provide definitive and robust evidence for the novel finding by adopting a strictly controlled within-subject design.



Subjects

Fourteen healthy volunteers (9 females and 5 males, all right-handed, mean age: 26.4, SEM \pm 0.5) performed two sessions of leftward RS (adaptation session and control session) in a counterbalanced order, separated by 1–2 weeks.

Apparatus and Procedure

The apparatus and procedure were similar to those in Experiment I, with only a few differences detailed hereafter.

To adhere to a within-subject design, participants underwent both the critical experimental manipulation (adaptation of RS in the left hemi-field) and the control task (execution of RS in the left hemi-field). In addition, we used a speeded spatial discrimination task as a proxy for the deployment of exogenous attention during the pre-exposure and post-exposure phases (Figure 3D). In this task, a peripheral target appeared randomly at one of four different locations (3° , 7° , either left or right), and participants had to indicate in which hemi-field (left or right) the

target appeared by a speeded left or right key-press, respectively. They performed the task with the middle and index finger of their dominant hand acting on a two-button response box, located along their body midline, while maintaining their gaze on the central FC. The task consisted of four blocks of 48 trials (Figure 1).

Data Analysis

Five subjects in whom the gain of leftward or rightward saccades varied significantly in the control session were excluded from further analyses. The same exclusion criteria as in Experiment I led to the rejection of 8% (SEM \pm 0.88) of saccade trials in the adaptation session and of 8% (SEM \pm 0.82) in the control session and to 9% (SEM \pm 1.26) and 9.17% (SEM \pm 1.03), respectively, of discrimination trials (including 1.57% SEM \pm 0.27 and 1.39% SEM \pm 0.24 due to wrong answer).

Statistical analyses of Experiment II relied on a full within-subject design. To quantify saccadic adaptation, repeated-measures ANOVAs were performed on the mean saccadic gain with the following three within-subject factors: Session (adaptation, control), Hemi-field (left, right) and Phase (pre, post). For the spatial discrimination task, the median manual RT was submitted to a four-way repeated measures ANOVAs [same

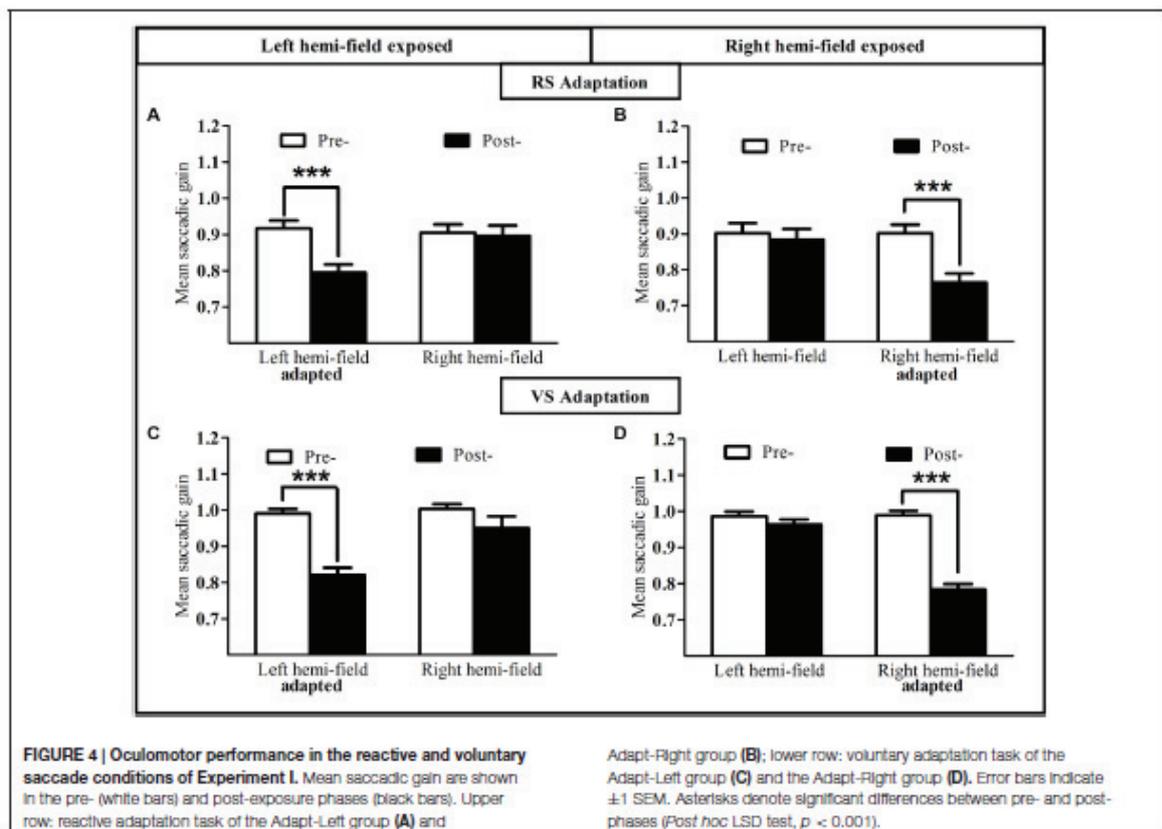
as for the saccadic gain, with the additional within-subject factor: Target eccentricity (3° , 7°)]. The same attention deployment index as in Experiment I was calculated and submitted to an ANOVA with three within-subject factors: Session (adaptation, control), Hemi-field (left, right) and Target eccentricity (3° , 7°).

Results

Experiment I

Oculomotor Performance

The mean gain of saccades measured in the pre-exposure and post-exposure phases was analyzed separately for RS (Figures 4A,B) and VS (Figures 4C,D). As shown in Figures 4A,B, the gain of RS directed toward the exposed hemi-field was reduced after the adaptation exposure. Indeed, a two-way repeated-measures ANOVA with the factors Phase (pre- vs. post-) and Hemi-field (left vs. right) revealed a significant interaction between these two factors, both for the Adapt-Left group [$F_{(1,9)} = 46.11$, $p = 0.00008$; Figure 4A] and the Adapt-Right group [$F_{(1,9)} = 54.20$, $p = 0.00004$; Figure 4B]. *Post hoc* LSD tests indicated a significant decrease of saccadic gain in the post- relative to the pre-phase in the exposed hemi-field for both groups (0.79 ± 0.02 vs. 0.91 ± 0.02 and 0.76 ± 0.02



vs. 0.90 ± 0.02 , respectively, both $p < 0.0001$). In contrast, no significant difference was found in the unexposed hemi-field in either group [respectively $p = 0.47$, and $p = 0.15$]. In addition, saccadic gain changes in the exposed hemi-field did not differ between the Adapt-Left and Adapt-Right groups (unpaired t -test, $p = 0.34$). Finally, concerning the saccade control groups, the same two-way ANOVA disclosed no significant main effect of Phase or Hemi-field, nor any interaction between these factors [Control-Left group $p = 0.18$ and Control-Right group $p = 0.73$].

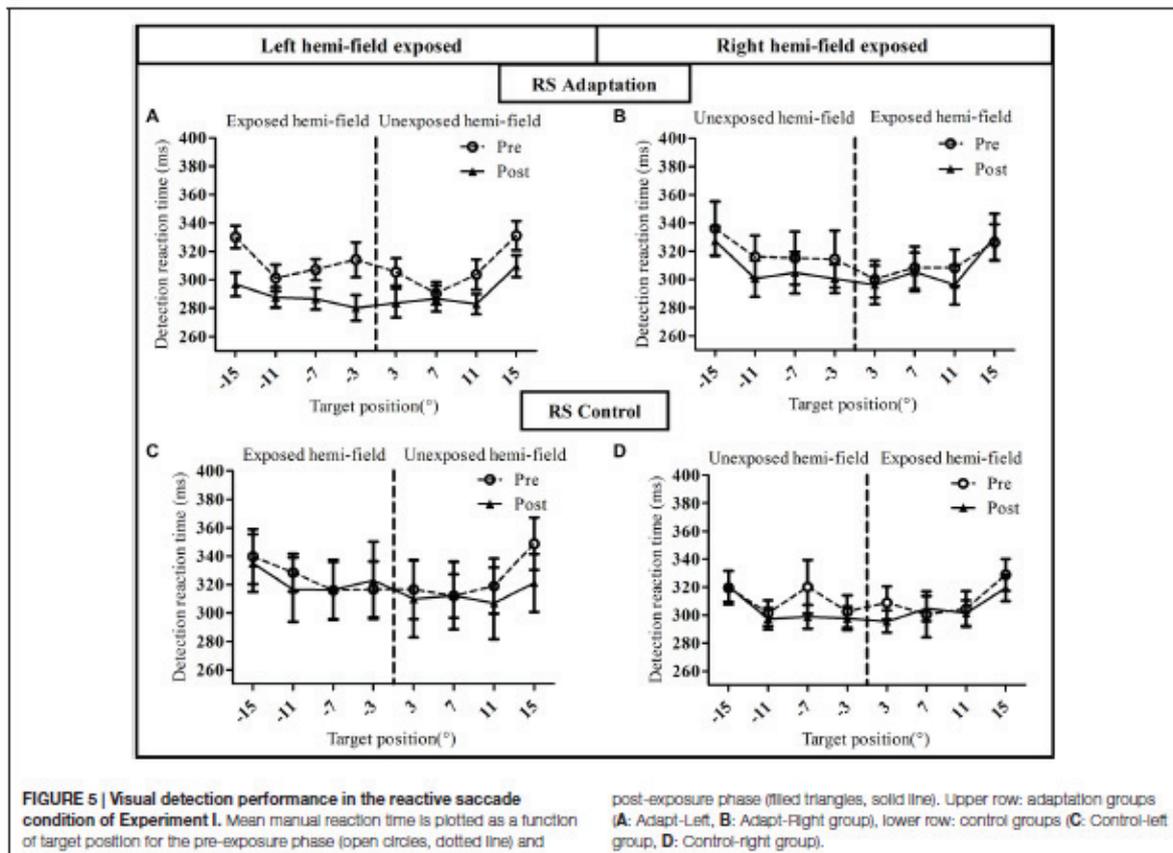
This pattern of results was replicated for the VS condition (Figures 4C,D). Indeed the two-way repeated-measures ANOVA revealed a significant interaction between the Phase factor (pre- vs. post-) and the Hemi-field factor (left vs. right), both for the Adapt-Left group [$F_{(1,9)} = 7.49$, $p = 0.023$; Figure 4C] and the Adapt-Right group [$F_{(1,9)} = 136.66$, $p < 0.00001$; Figure 4D]. *Post hoc* LSD tests indicated a significant decrease of saccadic gain in the post- relative to the pre-phase in the exposed hemi-field for both groups (0.82 ± 0.02 vs. 0.99 ± 0.01 and 0.78 ± 0.01 vs. 0.99 ± 0.01 , respectively, both $p < 0.0001$). In contrast, no significant difference was found in the unexposed hemi-field in either group [respectively $p = 0.12$, and $p = 0.058$].

In addition, saccadic gain changes in the exposed hemi-field did not differ between the Adapt-Left and Adapt-Right groups (unpaired t -test, $p = 0.61$). Concerning the saccade control groups, the same two-way ANOVA disclosed no significant main effect of Phase or Hemi-field, nor any interaction between these factors [Control-Left group $p = 0.48$ and Control-Right group $p = 0.21$].

In conclusion, for both reactive and VS conditions, the gain of saccades in the exposed hemi-field – but not in the unexposed hemi-field – was significantly reduced after the adaptation phase, whereas no such gain change was observed in the control task in either the exposed or the unexposed hemi-field.

Detection Performance

To assess the influence of saccadic adaptation on covert shifts of attention, we analyzed, separately for the RS condition (Figure 5) and the VS condition (Figure 6), the manual RT in the speeded simple detection task performed before and after the exposure phase. As shown in Figure 5, a three-way ANOVA with the factors Phase, Hemi-field and Target eccentricity revealed a significant effect of Target eccentricity in all groups (Figure 5A): [$F_{(3,27)} = 16.51$, $p < 0.00001$], (Figure 5B): [$F_{(3,27)} = 18.90$,

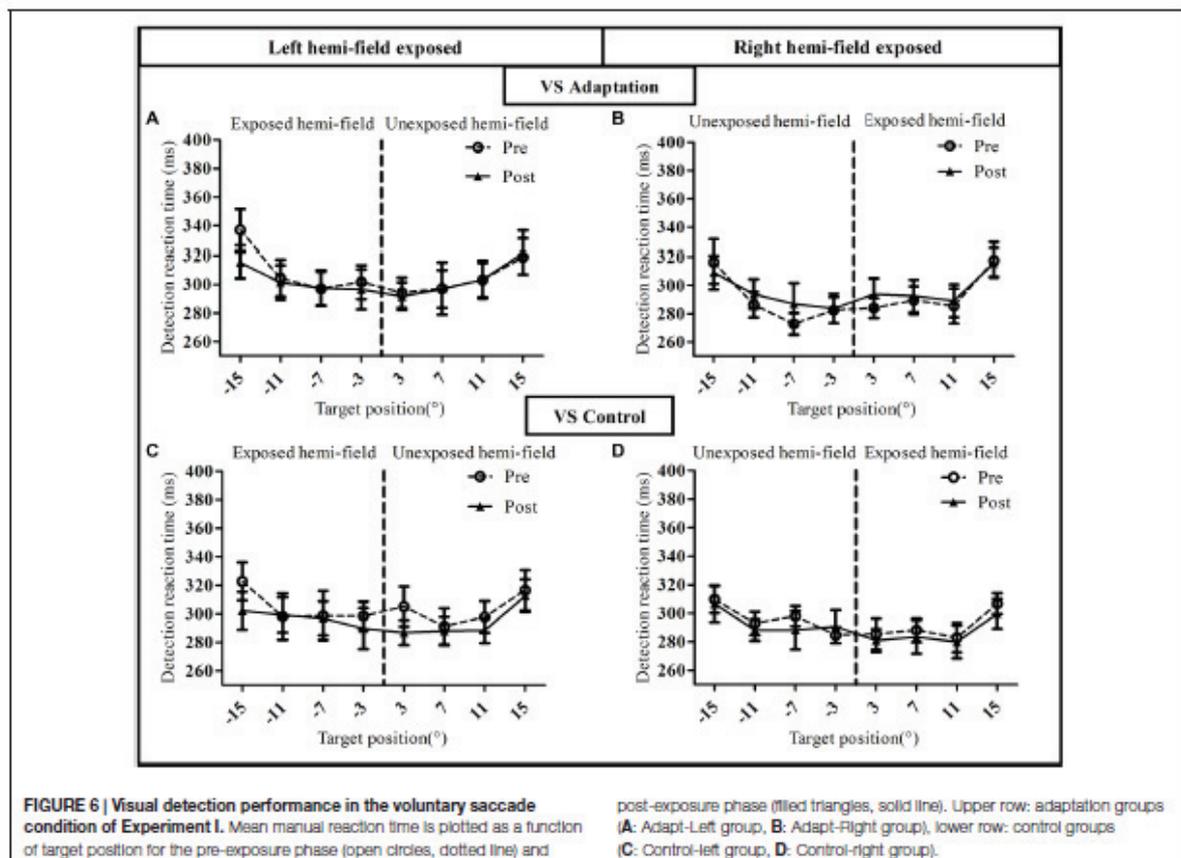


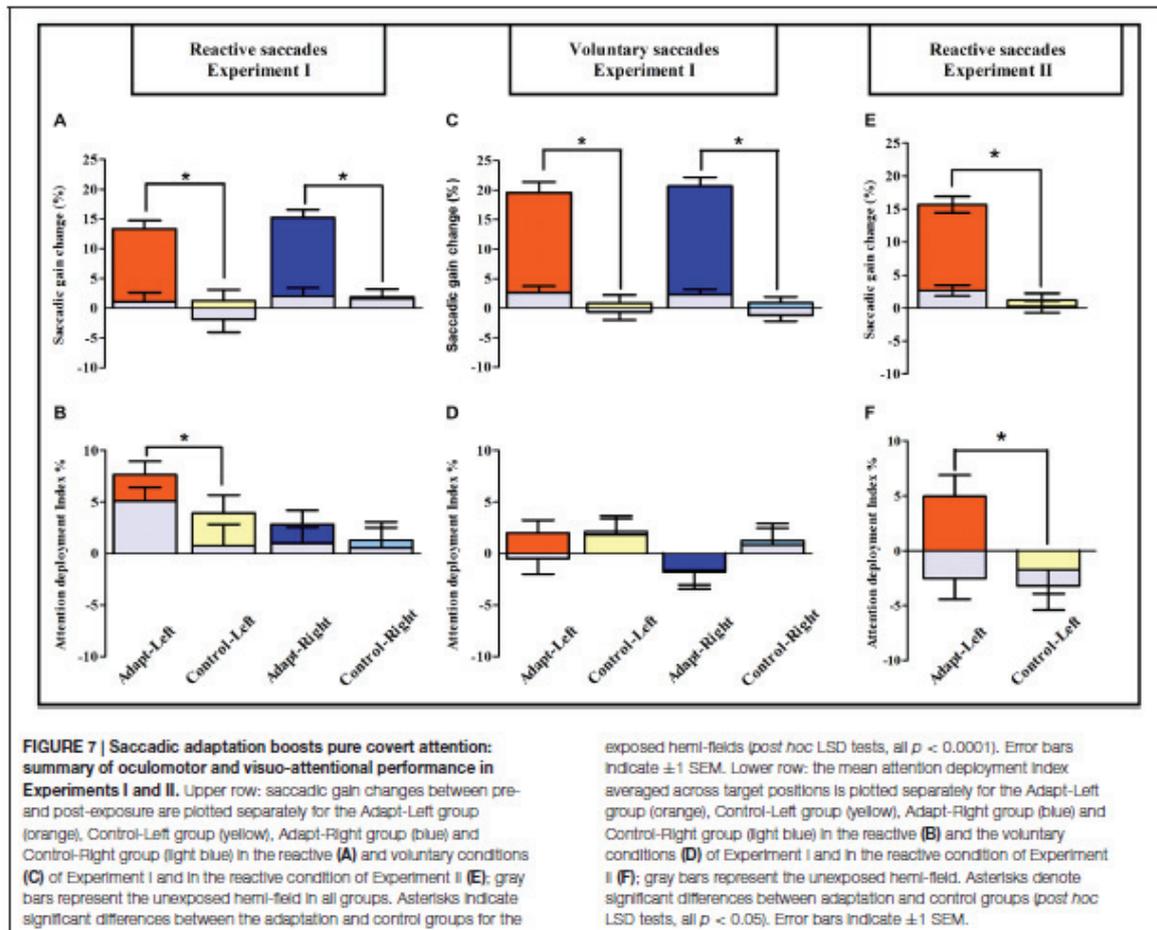
$p < 0.00001$], (**Figure 5C**): [$F_{(3,27)} = 8.17, p = 0.0005$ and (**Figure 5D**): $F_{(3,27)} = 9.50, p = 0.0002$], due to longer RTs for the most eccentric target ($\pm 15^\circ$) relative to other targets. In addition, a significant effect of phase [$F_{(1,9)} = 12.29, p = 0.007$] and a significant interaction between Hemi-field and Phase [$F_{(1,9)} = 5.61, p = 0.042$] was revealed only for the Adapt-Left group. This interaction is due to a larger decrease in RT between post- and pre- phases in the left hemi-field as compared to the right hemi-field. In contrast, there was no significant effect of Phase in any of the other three groups [Adapt-right group: ($F_{(1,9)} = 1.60, p = 0.24$), Control-left group: ($F_{(1,9)} = 0.65, p = 0.44$) and Control-right group: ($F_{(1,9)} = 0.28, p = 0.60$)]. Finally, for the Control-right group, the interaction between the three factors was significant [$F_{(3,27)} = 4.07, p = 0.016$] and related to pre- vs. post-exposure differences at 7° in the left hemi-field and at 3° in the right hemi-field.

This pattern of results was replicated for the VS condition except one major difference (**Figure 6**). Indeed, the three-way ANOVA revealed a significant effect of Target eccentricity in all groups [Adapt-Left group: ($F_{(3,27)} = 23.05, p < 0.00001$), Adapt-Right group: ($F_{(3,27)} = 18.58, p < 0.00001$), Control-Left group: ($F_{(3,27)} = 9.91, p = 0.0001$) and Control-Right group: ($F_{(3,27)} =$

$11.79, p = 0.00004$)], an effect due to longer RTs for the 15° target as compared to the other targets. However, contrary to the RS condition (**Figure 5**), the effect of Phase was not significant in any of the four groups (all $p > 0.3$) as the pre- and post-exposure values overlapped almost perfectly. Importantly, the mean RT at baseline (pre-adaptation phase) was consistent across all 8 groups, as the three-way ANOVA with the between subjects factor Group and the two within subject factors Hemi-field (exposed, unexposed) and Target eccentricity ($3^\circ, 7^\circ, 11^\circ, 15^\circ$), showed no significant effect of Group [$F_{(7,72)} = 0.75, p = 0.63$].

To further quantify the net effect of adaptation on the simple detection task, the relative change in manual RTs between pre- and post-exposure was used to compute an attention deployment index (see "Materials and Methods" Section). As shown in **Figures 7B–D**, the pattern of the attention deployment index differed from the pattern of oculomotor changes reported above and re-plotted in **Figures 7A–C**. Compared to controls, the attention deployment index was indeed higher, thus indicating faster simple detection, only after adaptation of leftward RS for stimuli presented in the left hemi-field (**Figure 7B**). This observation was substantiated by an ANOVA with the factors Exposure (adapt, control), Hemi-field (exposed, unexposed)





and Target eccentricity (3° , 7° , 11° , 15°) which revealed only one significant effect concerning the Exposure \times Hemi-field interaction [$F_{(1,18)} = 6.59$, $p = 0.019$]. Since the same three-way ANOVA revealed no significant source of variance in any of the other groups, these findings imply a specific boosting of leftward covert attention by adaptation of leftward RS. Notably, this improvement came at no cost for the opposite (non-adapted) right hemi-field, where subjects maintained their capability of covertly deploying attention. This highly specific pattern also rules out any effect on manual RTs of practice or fatigue, as these effects would have uniformly affected performance in all groups and both hemi-fields. Rather these results provide evidence for the role of RS adaptation in the deployment of spatial attention in a simple detection task.

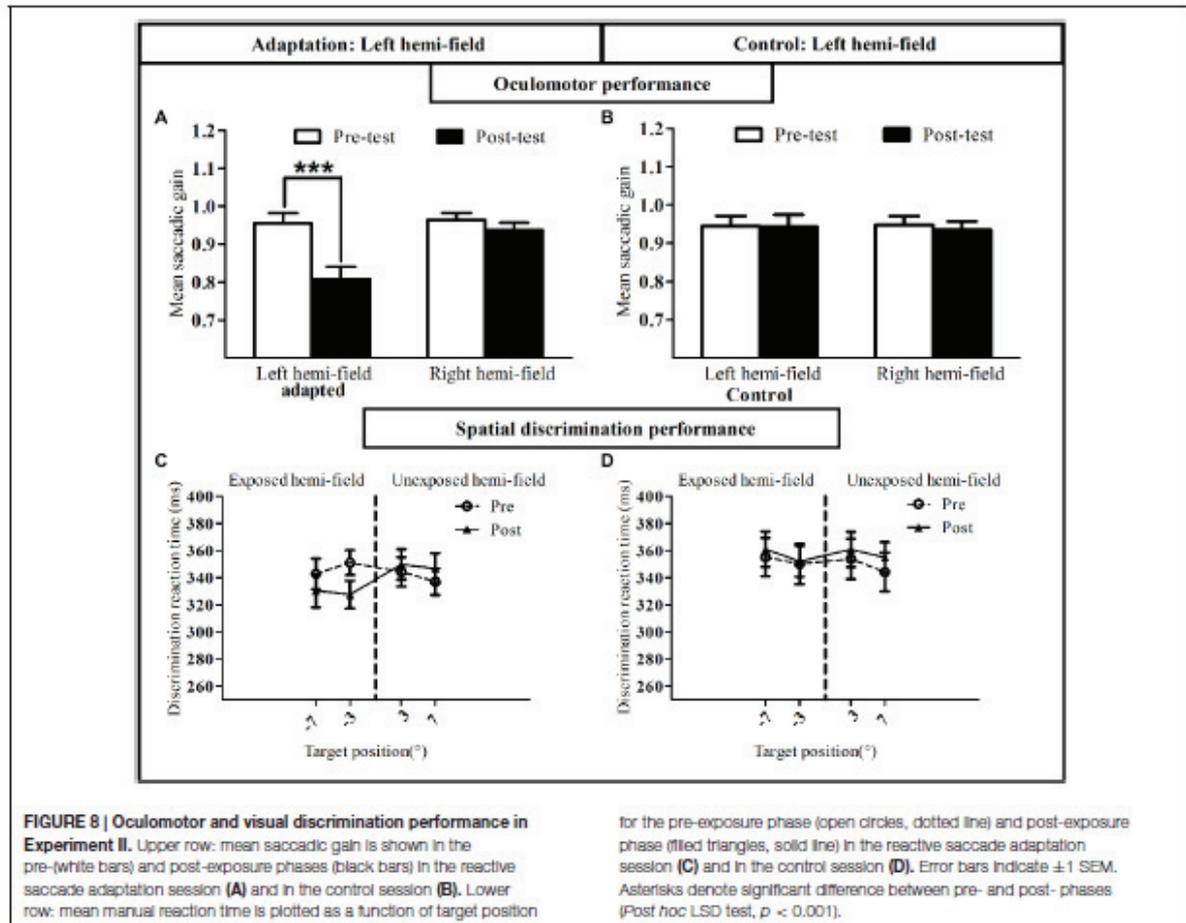
Experiment II Oculomotor Performance

To assess oculomotor performance in adaptation and control sessions (Figures 8A,B) the mean gain of RS measured in

the pre-exposure and post-exposure phases was submitted to a three-way repeated-measures ANOVA with the factors Session (adaptation, control), Phase (pre-, post-) and Hemi-field (left, right). A significant interaction between these three factors was found [$F_{(1,8)} = 123.18$, $p < 0.00001$]. Post hoc LSD tests indicated a significant decrease of saccadic gain in the post-relative to the pre-phase in the left exposed hemi-field for the adaptation session (0.95 ± 0.03 vs. 0.80 ± 0.03 , $p = 0.0001$). In contrast, no significant difference was found in the non-adapted hemi-field and as expected, in both hemi-fields in the control session (all $p > 0.07$). Thus, as in Experiment I, participants were significantly adapted for leftward RS, without transfer to (rightward) saccades to the non-adapted hemi-field.

Spatial Discrimination Performance

Average manual RT recorded in the speeded spatial discrimination task were submitted to a four-way ANOVA with Session, Phase, Hemi-field and Target eccentricity



(3° , 7°) as within-subject factors. As shown in Figures 8C,D, this analysis disclosed a significant interaction between the factors Session, Phase and Hemi-field [$F_{(1,8)} = 5.58$, $p = 0.046$], with no significant four-way interaction [$F_{(1,8)} = 0.29$, $p = 0.60$]. Post hoc LSD tests indicated a significant decrease of RT in the post-exposure relative to the pre-exposure phase in the left hemi-field for the adaptation session ($p = 0.01$). In addition, a three-way ANOVA on the attention deployment index (see “Materials and Methods” Section) with the factors Session (adaptation, control), Hemi-field (left, right) and Target eccentricity (3° , 7°) revealed only one significant effect concerning the Session \times Hemi-field interaction [$F_{(1,8)} = 5.80$, $p = 0.043$]. In keeping with the results of Experiment I, this interaction was due to the attention deployment index being higher, relative to control, only for stimuli presented in the left hemi-field and only after the RS adaptation session (Post hoc LSD, $p = 0.005$; Figure 7F). The session- and hemi-field-specific pattern again rules out effects on RTs potentially due to practice or fatigue, and demonstrates that adaptation of RS can also improve visual performance in a spatial discrimination task.

Discussion

This study aimed at establishing whether saccadic adaptation, by changing the metrics of eye movements, also changes the covert orienting of exogenous visuospatial attention. Participants’ speeded detection and discrimination performance was measured in tasks summoning covert exogenous attention shifts toward unpredictable visual stimuli while continuously maintaining central ocular fixation. As previously reported (Abel et al., 1978; Miller et al., 1981; Deubel et al., 1986; Albano, 1996; Hopp and Fuchs, 2004; Alahyane et al., 2007; Pélisson et al., 2010; Prsa and Thier, 2011; Herman et al., 2013), saccadic adaptation elicited by the double-step paradigm was directionally-specific, as all four adaptation groups in Experiment I and the adaptation session in Experiment II showed a decrease in saccadic gain in the adapted hemi-field, with no transfer to saccades in the opposite hemi-field (Figures 7A,C,E). The amount of adaptation was slightly larger for VS (20.1%) than for RS (14.2% in Experiment I and 15.6% in Experiment II), but comparable across adapted hemi-fields, and no significant gain change in either hemi-field

was observed after mere execution of saccades in any of the four control groups in Experiment I. Crucially, the results from both the speeded detection and spatial discrimination tasks of Experiments I and II show that after adaptation of leftward RS the performance index increased relative to the control task, specifically in the adapted hemi-field. These replicated findings provide robust evidence for the role of leftward RS adaptation in the deployment of covert spatial attention.

One possible interpretation of this newly-demonstrated functional link between RS adaptation and covert attention shifts is that the internal representation of targets presented during the detection task had been shifted by saccadic adaptation. Given the positive scaling of detection RT with target eccentricity, an inward shift (reduced eccentricity) of the target internal representation following backward adaptation could in theory yield better performance (reduced detection RT reflecting an “horizontal shift” of the curve). Note however that this theoretical explanation is hardly compatible with our data. First, the relationship between detection RT and target eccentricity (see **Figures 5A, 8C**) does not exhibit a scaling of RT over eccentricity sufficient to explain the observed reduction of RT solely by an “horizontal shift” of the curve, as the effect of target eccentricity is seen starting only between 11° and 15° in **Figure 5A**, and is virtually absent in **Figure 8C**. Rather the curves depicted in **Figures 5, 8** seemed to shift vertically (downward) after adaptation. Second, we found no correlation in our sample of subjects between saccade adaptation magnitude and attention performance (Experiment I: $R = 0.02$; $p = 0.95$ and Experiment II: $R = 0.52$, $p = 0.15$). Third, an adaptation-related shift of targets internal representation is more likely to take place after adaptation of VS rather than of RS because effects of adaptation on visual perception have been preferentially demonstrated in the former case, as will be discussed in the next section.

Compared to previously reported effects of saccade plasticity on pre-saccadic shifts of attention (Ditterich et al., 2000; Doré-mazars and Collins, 2005; Collins and Doré-Mazars, 2006; Collins et al., 2010; Khan et al., 2010), the present findings clearly point to an oculomotor-attentional phenomenon which differs from previously reported effects of saccadic plasticity on pre-saccadic shifts of attention by the following aspects. First, it is unrelated to any execution of saccades or even to any oculomotor preparation, as subjects kept central fixation throughout the simple detection and spatial discrimination tasks. Second, it is not limited to the location corresponding to the adapted saccade endpoint, visuospatial attention being boosted irrespective of target eccentricity (**Figures 5A, 8C**). This finding is consistent with the broad size of adaptation fields elicited by adaptation of a single saccade vector (Frens and van Opstal, 1994; Noto et al., 1999; Collins et al., 2007; Alahyane et al., 2008), which in our paradigm could encompass all targets surrounding the 11° adapted position and used in our simple detection and spatial discrimination tasks. Note however that changes in the spatial distribution of attention do not necessarily follow the adaptation field, indeed the decrease in RT across the hemi-field is rather uniform as compared to the spatial distribution of saccade kinematic changes (adaptation field). Third, while changes of pre-saccadic shifts of attention following adaptation

were previously illustrated both when saccades were triggered in a reactive mode (Collins and Doré-Mazars, 2006; Collins et al., 2010; Khan et al., 2010) and in a voluntary mode (Doré-mazars and Collins, 2005; Collins and Doré-Mazars, 2006), here we demonstrate that the deployment of covert shifts of attention is modified only after adaptation of RS. Though beyond the scope of the present study, it would be interesting to determine whether VS adaptation can affect endogenous visual attention. This transfer is predicted by the neurophysiological interpretation discussed in the next section. Another argument for such transfer is that the visual stimulation used to elicit endogenous attention is necessarily less transient (for example subjects may have to report a modification of an intrinsic visual feature—e.g., shape or contrast—of a target presented a few hundreds of ms earlier), than the brisk target presentation used to measure exogenous attention in the present study. In this respect, Zimmermann and Lappe (2009) proposed that the amount of adaptation transfer from reactive and voluntary saccades to a visual localization task is larger when targets used during the localization and adaptation tasks are more similar. In sum, we provide the first evidence for a specific functional link between RS adaptation and pure covert attention shifts. Note that this coupling could in theory also be detected in the opposite direction, as an effect of attention on saccadic adaptation. This possibility was first raised by McFadden et al. (2002) who showed that covert attention shifts elicited exogenously in a cued discrimination task can be modified by an adaptation-like procedure and that such adaptation of attention transfers to saccades. We also provided recent evidence supporting this hypothesis by demonstrating that attention mobilization by a discrimination task performed simultaneously with the adaptation protocol has a beneficial effect on the level of adaptation (Gerardin et al., under revision).

Since both tasks required covert exogenous attention (detection/discrimination of an un-cued peripheral visual target), our findings concur in supporting the recent proposal that the premotor theory of attention holds for exogenous attention, but not endogenous attention (Smith and Schenk, 2012). Our results also substantiate the recent claim that neural changes related to saccadic adaptation can spill over visual perception, as inferred from errors observed in tasks involving visual localization (Zimmermann and Lappe, 2009), visually-guided hand pointing movements (Cotti et al., 2007; Hernandez et al., 2008) and generation of anti-saccades elicited by targets in the adapted hemi-field (Cotti et al., 2009, but see Collins et al., 2008). However, with the exception of one study by Zimmermann and Lappe (2010) who used a RS adaptation protocol different from the classical double-step protocol used here, these errors were predominantly manifest following adaptation of VS (Cotti et al., 2007; Zimmermann and Lappe, 2009), further corroborating the distinctive nature of the attentional improvement reported here.

The direction-specific effect of saccade adaptation on covert exogenous attention (**Figure 7**) is reminiscent of the asymmetrical cognitive effect produced by adaptation of manual pointing movements to prism-induced optical deviation (Rossetti et al., 1998): while adaptation to leftward-deviating prisms induces neglect-like rightward biases in visuospatial tasks in healthy individuals (Colent et al., 2000; Loftus et al.,

2009; Bultitude and Rafal, 2010; Bultitude et al., 2013), right-deviating prisms do not induce leftward visuospatial biases (Michel, 2006; Bultitude et al., 2013; Schintu et al., 2014). Both prismatic and saccadic adaptations exert direction-selective effects on visuo-spatial perception that may depend upon attentional specialization of the right cerebral hemisphere. Thus, in complement to prismatic adaptation, saccadic adaptation may offer new solutions for rehabilitation of spatial attention deficits in unilateral neglect. In addition, based on these observations, the results of the present work can be framed within a model in which the known specialization of the right hemisphere for orienting spatial attention relies on two possibly dissociable systems: a system orienting attention to the right, which is spared in neglect, although exerting an abnormally strong attention due to pathological hemispheric imbalance (Snow and Mattingley, 2006), and a system orienting attention to the left, which is damaged in neglect (Corbetta and Shulman, 2002; Charras et al., 2012). On the basis of the present findings, we suggest that the latter attention system can be boosted by RS adaptation, possibly due to shared neural substrates. Indeed, exogenous attention involves regions in the dorsal and ventral attention networks, which are known to be mainly lateralised in the right hemisphere (Nobre et al., 2000; Corbetta and Shulman, 2002; Husain and Nachev, 2007; Corbetta et al., 2008; Thiebaut de Schotten et al., 2011; Bartolomeo et al., 2012). In addition, adaptation of leftward RS activates structures of the contralateral right hemisphere (Gerardin et al., 2012) that overlap, at the level of the Temporo-Parietal Junction (TPJ), the ventral attentional network responsible for reorienting of exogenous covert attention following presentation of behaviorally relevant stimuli (Nobre et al., 2000; Corbetta et al., 2008). Most notably, adaptation of VS does not elicit any significant activity in the same right TPJ region (Gerardin et al., 2012), in agreement with the absence of attentional effects found here following VS adaptation. We therefore suggest that the relative functional specialization/lateralization of TPJ may be responsible for the specificity of the attentional effects reported in the present

study. The ineffectiveness of VS adaptation in boosting covert exogenous attention is also consistent with VS adaptation-dependent recruitment of a more dorsal parietal network, centred over the intra-parietal sulcus (Gerardin et al., 2012; Panouillères et al., 2014), which has been previously involved in endogenous attention [Lateral Intra-Parietal area in monkey (Wardak et al., 2004; Balan and Gottlieb, 2009); Intra-Parietal Sulcus in humans (Jerde et al., 2012)]. In summary, this model provides a parsimonious framework for linking these behavioral findings to their possible neural underpinnings, which by no means excludes the contribution of other brain areas involved both in covert attention [e.g., Frontal Eye Fields (Moore and Fallah, 2001); Superior Colliculus (Zénon and Krauzlis, 2012; Katyal and Ress, 2014); cerebellar vermis (Baier et al., 2010)] and saccadic adaptation (see Hopp and Fuchs, 2004; Iwamoto and Kaku, 2010; Jenkinson and Miall, 2010; Pélisson et al., 2010; Prsa and Thier, 2011).

In conclusion, this work provides previously unavailable evidence that the functional relationships between saccadic and covert attention systems go beyond the spatially-limited visual enhancement occurring just before saccadic execution.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: OH, AF and DP. Performed the experiments: OH, ER and RM. Analyzed the data: OH, ER and RM. Wrote the paper: OH, AF and DP.

Acknowledgments

This work was funded by FRM, the James S. McDonnell Foundation, and the LABEX CORTEX (Grant ANR-11-LABX-0042) of University of Lyon, within the Investments in the Future Programme (Grant ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency. We thank all subjects for their participation in this study. We also thank M. Panouillères and A. Khan for helpful comments.

References

- Abel, L. A., Schmidt, D., Dell'Osso, L., and Daroff, R. B. (1978). Saccadic system plasticity in humans. *Ann. Neurol.* 4, 313–318. doi: 10.1002/ana.410040405
- Alahyane, N., Devauchelle, A. D., Salemmé, R., and Pélisson, D. (2008). Spatial transfer of adaptation of scanning voluntary saccades in humans. *Neuroreport* 19, 37–41. doi: 10.1097/WNR.0b013e3282f2a5f2
- Alahyane, N., Salemmé, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J. L., et al. (2007). Oculomotor plasticity: are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate? *Brain Res.* 1135, 107–121. doi: 10.1016/j.brainres.2006.11.077
- Albano, J. E. (1996). Adaptive changes in saccade amplitude: oculocentric orbitocentric mapping? *Vision Res.* 36, 2087–2098. doi: 10.1016/0042-6989(96)89627-1
- Baier, B., Dieterich, M., Stoeter, P., Birklein, F., and Müller, N. G. (2010). Anatomical correlate of impaired covert visual attentional processes in patients with cerebellar lesions. *J. Neurosci.* 30, 3770–3776. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0487-09.2010
- Balan, P. F., and Gottlieb, J. (2009). Functional significance of nonspatial information in monkey lateral intraparietal area. *J. Neurosci.* 29, 8166–8176. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0243-09.2009
- Bartolomeo, P., Thiebaut de Schotten, M., and Chica, A. B. (2012). Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Front. Hum. Neurosci.* 6:110. doi: 10.3389/fnhum.2012.00110
- Beauchamp, M. S., Petit, L., Ellmore, T. M., Ingeholm, J., and Haxby, J. V. (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. *Neuroimage* 14, 310–321. doi: 10.1006/nimg.2001.0788
- Blangero, A., Khan, A. Z., Salemmé, R., Deubel, H., Schneider, W. X., Rode, G., et al. (2010). Pre-saccadic perceptual facilitation can occur without covert orienting of attention. *Cortex* 46, 1132–1137. doi: 10.1016/j.cortex.2009.06.014
- Bultitude, J. H., and Rafal, R. D. (2010). Amelioration of right spatial neglect after visuo-motor adaptation to leftward-shifting prisms. *Cortex* 46, 404–406. doi: 10.1016/j.cortex.2009.06.002
- Bultitude, J. H., Van der Stigchel, S., and Nijboer, T. C. W. (2013). Prism adaptation alters spatial remapping in healthy individuals: evidence from double-step saccades. *Cortex* 49, 759–770. doi: 10.1016/j.cortex.2012.01.008
- Charras, P., Lupiáñez, J., Migliaccio, R., Toba, M., Pradat-Diehl, P., Duret, C., et al. (2012). Dissecting the component deficits of perceptual imbalance in visual neglect: evidence from horizontal-vertical length comparisons. *Cortex* 48, 540–552. doi: 10.1016/j.cortex.2011.01.008
- Colent, C., Pisella, L., Bernieri, C., Rode, G., and Rossetti, Y. (2000). Cognitive bias induced by visuo-motor adaptation to prisms: a simulation of unilateral neglect

- in normal individuals? *Neuroreport* 11, 1899–1902. doi: 10.1097/00001756-200006260-00019
- Collins, T., and Doré-Mazars, K. (2006). Eye movement signals influence perception: evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res.* 46, 3659–3673. doi: 10.1016/j.visres.2006.04.004
- Collins, T., Doré-mazars, K., and Lappe, M. (2007). Motor space structures perceptual space: evidence from human saccadic adaptation. *Brain Res.* 1172, 32–39. doi: 10.1016/j.brainres.2007.07.040
- Collins, T., Heed, T., and Röder, B. (2010). Visual target selection and motor planning define attentional enhancement at perceptual processing stages. *Front. Hum. Neurosci.* 4:14. doi: 10.3389/fnhum.2010.0014.2010
- Collins, T., Vergilino-Perez, D., Delisle, L., and Doré-Mazars, K. (2008). Visual versus motor vector inversions in the antisaccade task: a behavioral investigation with saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* 99, 2708–2718. doi: 10.1152/jn.01082.2007
- Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306–324. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi: 10.1038/nrn755
- Cotti, J., Guillaume, A., Alahyane, N., Pelisson, D., and Vercher, J. L. (2007). Adaptation of voluntary saccades, but not of reactive saccades, transfers to hand pointing movements. *J. Neurophysiol.* 98, 602–612. doi: 10.1152/jn.00293.2007
- Cotti, J., Panouillères, M., Munoz, D. P., Vercher, J., Pelisson, D., and Guillaume, A. (2009). Adaptation of reactive and voluntary saccades: different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J. Physiol.* 587, 127–138. doi: 10.1113/jphysiol.2008.159459
- Craighero, L., Nascimben, M., and Fadiga, L. (2004). Eye position affects orienting of visuospatial attention. *Curr. Biol.* 14, 331–333. doi: 10.1016/s0960-9822(04)00051-x
- Deubel, H., and Schneider, W. X. (1996). Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res.* 36, 1827–1837. doi: 10.1016/0042-6989(95)00294-4
- Deubel, H., Wolf, W., and Hauske, G. (1986). Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum. Neurobiol.* 5, 245–253.
- Ditterich, J., Eggert, T., and Straube, A. (2000). Relation between the metrics of the presaccadic attention shift and of the saccade before and after saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* 84, 1809–1813.
- Doré-mazars, K., and Collins, T. (2005). Saccadic adaptation shifts the pre-saccadic attention focus. *Exp. Brain Res.* 162, 537–542. doi: 10.1007/s00221-005-2221-1
- Frens, A. M., and van Opstal, A. J. (1994). Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp. Brain Res.* 100, 293–306. doi: 10.1007/bf00227199
- Gerardin, P., Miquéte, A., Urquizar, C., and Pelisson, D. (2012). Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *Neuroimage* 61, 1100–1112. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.037
- Herman, J. P., Blangero, A., Madelain, L., Khan, A., and Harwood, M. R. (2013). Saccade adaptation as a model of flexible and general motor learning. *Exp. Eye Res.* 114, 6–15. doi: 10.1016/j.exer.2013.04.001
- Hernandez, T. D., Levitan, C. A., Banks, M. S., and Schor, C. M. (2008). How does saccade adaptation affect visual perception? *J. Vis.* 8, 1–16. doi: 10.1167/8.8.3
- Hoffman, J. E., and Subramaniam, B. (1995). The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* 57, 787–795. doi: 10.3758/bf03206794
- Hopp, J. J., and Fuchs, A. F. (2004). The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog. Neurobiol.* 72, 27–53. doi: 10.1016/j.pneurobio.2003.12.002
- Husain, M., and Nachev, P. (2007). Space and the parietal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 11, 30–36. doi: 10.1016/j.tics.2006.10.011
- Iwamoto, Y., and Kaku, Y. (2010). Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp. Brain Res.* 204, 145–162. doi: 10.1007/s00221-010-2314-3
- Jenkinson, N., and Miall, R. C. (2010). Disruption of saccadic adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior cerebellum in humans. *Cerebellum* 9, 548–555. doi: 10.1007/s12311-010-0193-6
- Jerde, T. A., Merriam, E. P., Riggall, A. C., Hedges, J. H., and Curtis, C. E. (2012). Prioritized maps of space in human frontoparietal cortex. *J. Neurosci.* 32, 17382–17390. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3810-12.2012
- Katyal, S., and Ress, D. (2014). Endogenous attention signals evoked by threshold contrast detection in human superior colliculus. *J. Neurosci.* 34, 892–900. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3026-13.2014
- Khan, A. Z., Heinen, S. J., and McPeck, R. M. (2010). Attentional cueing at the saccade goal, not at the target location, facilitates saccades. *J. Neurosci.* 30, 5481–5488. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4437-09.2010
- Kowler, E., Anderson, E., Doshier, B., and Blaser, E. (1995). The role of attention in the programming of saccades. *Vision Res.* 35, 1897–1916. doi: 10.1016/0042-6989(94)00279-u
- Loftus, A. M., Vijayakumar, N., and Nicholls, M. E. R. (2009). Prism adaptation overcomes pseudoneglect for the greyscales task. *Cortex* 45, 537–543. doi: 10.1016/j.cortex.2007.12.011
- McFadden, S. A., Khan, A., and Wallman, J. (2002). Gain adaptation of exogenous shifts of visual attention. *Vision Res.* 42, 2709–2726. doi: 10.1016/s0042-6989(02)00304-8
- McLaughlin, S. C. (1967). Parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* 2, 359–362. doi: 10.3758/bf03210071
- Michel, C. (2006). Simulating unilateral neglect in normals: myth or reality? *Restor. Neurol. Neurosci.* 24, 419–430.
- Miller, J. M., Anstis, T., and Templeton, W. B. (1981). Saccadic plasticity: parametric adaptive control by retinal feedback. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 7, 356–366. doi: 10.1037/0096-1523.7.2.356
- Moore, T., and Fallah, M. (2001). Control of eye movements and spatial attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 98, 1273–1276. doi: 10.1073/pnas.98.3.1273
- Nobre, A. C., Gitelman, D. R., Dias, E. C., and Mesulam, M. M. (2000). Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems. *Neuroimage* 11, 210–216. doi: 10.1006/nimg.2000.0539
- Nobre, A. C., Sebestyen, G. N., Gitelman, D. R., Mesulam, M. M., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 120, 515–533. doi: 10.1093/brain/120.3.515
- Noto, C. T., Watanabe, S., and Fuchs, A. F. (1999). Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *J. Neurophysiol.* 81, 2798–2813.
- Panouillères, M., Habchi, O., Gerardin, P., Salemm, R., Urquizar, C., Farne, A., et al. (2014). A role for the parietal cortex in sensorimotor adaptation of saccades. *Cereb. Cortex* 24, 304–314. doi: 10.1093/cercor/bhs312
- Pelisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., and Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1103–1120. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.010
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Q. J. Exp. Psychol.* 32, 3–25. doi: 10.1080/00335558008248231
- Prsa, M., and Thier, P. (2011). The role of the cerebellum in saccadic adaptation as a window into neural mechanisms of motor learning. *Eur. J. Neurosci.* 33, 2114–2128. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07693.x
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., and Umiltà, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25, 31–40. doi: 10.1016/0028-3932(87)90041-8
- Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Farné, F., Li, L., Boisson, D., et al. (1998). Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 395, 166–169. doi: 10.1038/25988
- Schintu, S., Pisella, L., Jacobs, S., Salemm, R., Reilly, K. T., and Farné, A. (2014). Prism adaptation in the healthy brain: the shift in line bisection judgments is long lasting and fluctuates. *Neuropsychologia* 53, 165–170. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.013
- Sheliga, B. M., Riggio, L., and Rizzolatti, G. (1994). Orienting of attention and eye movements. *Exp. Brain Res.* 98, 507–522. doi: 10.1007/bf00233988
- Smith, D. T., and Schenk, T. (2012). The premotor theory of attention: time to move on? *Neuropsychologia* 50, 1104–1114. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.025

- Snow, J. C., and Mattingley, J. B. (2006). Goal-driven selective attention in patients with right hemisphere lesions: how intact is the ipsilesional field? *Brain* 129, 168–181. doi: 10.1093/brain/awh690
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G., et al. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat. Neurosci.* 14, 1245–1246. doi: 10.1038/nn.2905
- Wardak, C., Olivier, E., and Duhamel, J. R. (2004). A deficit in covert attention after parietal cortex inactivation in the monkey. *Neuron* 42, 501–508. doi: 10.1016/s0896-6273(04)00185-0
- World Medical Association – Declaration of Helsinki. (2008). "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," in *Proceedings of the 59th WMA General Assembly*, Seoul, October 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Zénon, A., and Krauzlis, R. J. (2012). Attention deficits without cortical neuronal deficits. *Nature* 489, 434–437. doi: 10.1038/nature11497
- Zimmermann, E., and Lappe, M. (2009). Mislocalization of flashed and stationary visual stimuli after adaptation of reactive and scanning saccades. *J. Neurosci.* 29, 11055–11064. doi: 10.1523/jneurosci.1604-09.2009
- Zimmermann, E., and Lappe, M. (2010). Motor signals in visual localization. *J. Vis.* 10:2. doi: 10.1167/10.6.2

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Habchi, Rey, Mathieu, Urquizar, Farné and Pélisson. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Article II : Rôle de la jonction temporo-pariétale droite (rTPJ) à la fois dans l'adaptation des saccades réactives et dans le couplage adaptation saccadique et attention visuo-spatiale.

Role of right temporo-parietal junction in Saccadic adaptation and visuospatial attention

Abstract

Sensorimotor adaptation mechanisms maintain the accuracy of saccadic eye movement against various events (e.g. growth, aging, neuro-muscular lesions). Saccadic adaptation can be studied in the laboratory thanks to the double step target paradigm (McLaughlin, 1967) Using this paradigm, two recent imaging studies have revealed an involvement of the cerebral cortex in saccadic adaptation (Blurton et al., 2012; Gerardin et al., 2012), and particularly an activation of the right temporo-parietal junction (rTPJ) during the adaptation of reactive saccades (Gerardin et al., 2012). In addition, we previously reported an improved performance in detection and discrimination tasks requiring purely covert attention (no eye movement) specifically after adaptation of leftward reactive saccades (Habchi et al., 2015). Here, we used a single-pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) approach to investigate the role of the rTPJ in the adaptation of leftward reactive saccades and, in the affirmative, to determine the rTPJ contribution to the coupling between adaptation and covert attention. TMS was applied over the rTPJ during each trial of the adaptation phase, at different timings (30, 60, 90 and 120ms after saccade onset) in four different sessions separated by at least a week. Results indicate that the stimulation of rTPJ seems to facilitate saccadic adaptation and retention processes, in part independently from the TMS timing. For the visuospatial attention task no change of performance associated with adaptation or TMS was found. Interactions between opposite TMS effects on rTPJ roles on adaptation and attention are proposed.

Introduction

Our brain has the ability to filter and select the information of interest among an overwhelming amount of information surrounding us. These information can be selected via two types of mechanisms, endogenous (top down) or exogenous (bottom-up), depending on the

context and the nature of the stimulus (Chica et al., 2013, 2014; Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 2008a; Jonides, J., 1981; Nobre et al., 1997, 2000; Perry and Zeki, 2000). Indeed, an object corresponding to our current behavioral goals and intentions primarily involves top down processes whereas a salient and/or sudden visual event preferentially triggers bottom-up processes. Exogenous and endogenous attention can be directed to the visual stimuli either accompanied with eye (saccades) and head movement (“overt attention”) or independently of any gaze movement (“covert attention”). The relationship between eye movements and visuo-spatial attention was investigated in several behavioral studies (Deubel and Schneider, 1996; Findlay, 2009; Hoffman and Subramaniam, 1995; Kowler et al., 1995; Posner, 1980; Rizzolatti et al., 1987; Sheliga et al., 1994; Shepherd et al., 1986), imaging studies (Beauchamp et al., 2001; Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 1998; de Haan et al., 2008; Nobre et al., 2000; Perry and Zeki, 2000) and clinical studies (Blangero et al., 2010; Khan et al., 2009). Most of these studies discuss the existence of a tight coupling between attention and oculomotor system in the framework of the pre-motor theory of attention, according to which the mechanisms involved in spatial attention shifts are the same as those involved in eye movements (Rizzolatti et al., 1987; Smith and Schenk, 2012).

Our oculomotor system may undergo pathological disturbances like an impairment of the extra-ocular muscles or nerve lesions or physiological alterations related to aging or growth (Hopp and Fuchs, 2004; Optican and Robinson, 1980). Fortunately, following these disruptions, sensorimotor adaptation mechanisms play a crucial role to maintain the accuracy and the performance of saccadic eye movements over the long term, whether these saccades are of the reactive type (“RS”, externally triggered) or of the voluntary type (“VS”, internally triggered) (Alahyane et al., 2007a; Deubel et al., 1986; Hopp and Fuchs, 2004; McLaughlin, 1967; Straube et al., 1997). Saccadic adaptation is usually investigated in the laboratory with the double-step target paradigm (Mc Laughlin 1967). This paradigm consists in systematically shifting the target during the saccade to another location to artificially produce an error which results in an adaptive increase in saccade gain (forward target step) or decrease in saccade gain (backward target step) (Herman et al., 2013; Hopp and Fuchs, 2004; McLaughlin, 1967; Pélisson et al., 2010). The amplitude of the saccade increases or decreases gradually until the eyes aim at the new position of the target rather than at the target initial position. This paradigm allowed many authors to disclose the dynamic properties (Alahyane et al., 2004, 2007a, 2007b; Cotti et al., 2007, 2009; Doré-Mazars et al., 2011; Ethier et al., 2008a; Panouillères et al., 2009, 2012; Straube et al., 1997) and neural substrates of saccadic adaptation (Alahyane et al., 2008; Blurton et al., 2012; Gerardin et al., 2012; Panouillères et al., 2013, 2014). Moreover, using functional magnetic

resonance imaging (fMRI), (Gerardin et al., 2012) showed for the first time the implication of rTPJ in the adaptation of RS but not in the adaptation of VS. This study also provided evidence for an involvement of the posterior intraparietal sulcus (pIPS) in the adaptation of VS, but not in the adaptation of RS. This last result was confirmed by a study using transcranial magnetic stimulation (Panouillères et al., 2014).

Saccadic adaptation has also been used as a tool to dissociate the location of the initial target (sensory input) and the endpoint of the saccade elicited by the target (motor output). Using this strategy, the pre-saccadic shift of attention measured after a saccadic adaptation session has been shown to be coupled either to the sensory input (the saccade target) (Ditterich et al., 2000) or to the motor response (the endpoint of the saccadic response) (Collins and Doré-Mazars, 2006; Collins et al., 2010; Ditterich et al., 2000; Doré-mazars and Collins, 2005; Habchi et al., 2015; Khan et al., 2010; Mcfadden et al., 2002)

Recently, we have provided for the first time evidence for an effect of adaptation on the covert orienting of exogenous attention, by comparing the effects on an attention task of the adaptation of reactive saccades and voluntary saccades. The results showed that adaptation of reactive saccades but not of voluntary saccades enhances the performance (faster manual reaction time) measured in detection and discrimination tasks involving covert exogenous attention (Habchi et al., 2015). One explanation we proposed is that reactive saccades adaptation and covert exogenous attention rely on partially overlapping brain substrates. A likely candidate cortical area for this overlapping is the right TPJ, as rTPJ is implied both in the adaptation of RS (Gerardin et al., 2012) and in bottom up attentional processes (Chica et al., 2013; Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 2008a; Donaldson et al., 2015).

The objective of this study was two-fold. First we aim to assess the causal role of right TPJ in the adaptation of leftward reactive saccades. Second we aim to confirm the effect of this type of saccadic adaptation on covert exogenous attention. We used MRI-guided single-pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) to interfere with the normal processing of the right TPJ during the adaptation of leftward RS. According to our previous study (Habchi et al., 2015) and on the cortical activation of rTPJ in RS adaptation (Gerardin et al., 2012), we hypothesized that stimulation of rTPJ during saccadic adaptation will interfere with the adaptive process of reactive saccades and thus will reduce the boosting effect of adaptation on attention.

Materials and Methods:

Participants:

Twelve right-handed healthy subjects were included in this experiment (7 females and 5 males; mean age: 27.5, SEM \pm 2.6). Ten participants were naive to the goal of the study and to TMS stimulation. All participants had normal or corrected-to-normal vision, and had no history of neurological or psychiatric disorder. Subjects gave their informed written consent to participate to the experiment. All safety procedures of TMS experimentation were followed. The experiment conformed to the code of ethics of the World Medical Association – Declaration of Helsinki (2008) and was approved by the local ethics committee (CCPPRB Lyon-B).

Ten subjects performed for this study an anatomical T1- weighted scan with a 1.5-T Siemens Sonata MRI scanner at CERMEP (Bron, France). Two other participants already had an anatomical and functional scan from a previous study (Gerardin et al., 2012).

Apparatus and stimulus:

The experiment took place in a dimly lit room, subjects were sitting 57 cm away from a computer screen (vertical refresh rate of 140 Hz) covering $30^\circ \times 40^\circ$ of visual angle. Head movements were limited by a chin rest, cheekbone rests and forehead support. The presentation of visual stimuli on the computer screen was controlled by a VSG system (Visual Stimuli Generation system - CRS Cambridge, United Kingdom). Visual stimuli were black dots of 0.6° in diameter or a black fixation cross on a gray background.

Eye movement recording:

The horizontal and vertical positions of both eyes were recorded at a frequency of 500 Hz and a spatial resolution of 0.05° using an infrared tracker (EyeLink 1000, SR Research, Canada). At the beginning of each session, calibration of the eye tracking system was performed by asking the subject to look successively at nine fixation dots forming a rectangle of 28° to 38° . A program developed in the laboratory allowed on-line monitoring of eye movements, triggering of the visual stimulation, and triggering of the single pulse TMS relative to the primary saccade detected on-line. In the visual detection task, key press responses of the dominant hand were collected using a button box located along the subject's body midline.

Transcranial magnetic stimulation:

A figure of eight coil (90mm) coupled to a Magstim Rapid system was used to deliver single-pulse transcranial magnetic stimulation. For each subject, we have identified the motor threshold

by applying the TMS coil over the right motor cortex. The motor threshold was defined as the lowest stimulation intensity able to induce a visible movement of the contralateral hand at rest at least 5 times out of 10 (Schutter and Honk, 2006). For eight subjects the single pulse TMS was then applied over the right TPJ with an intensity corresponding to 120% of the motor threshold. For the remaining four subjects who found the stimulation uncomfortable, the stimulation intensity was decreased to 100% of the motor threshold. For each individual, the same intensity was used for all four sessions. Across all subjects, the average TMS intensity applied over the right TPJ corresponded to 58.8% (SEM \pm 3) of the maximum output intensity (2T). At the beginning of each session, the positioning of the TMS coil on the right TPJ (rTPJ) was performed with the help of a neuronavigation system (SofTacticOptic, EMS srl, Bologna, Italy). In two subjects, the Talairach coordinates of the rTPJ site ($x=48, y=-45, z=16$: see Figure 1; and $x=52, y=-54, z=8$) were based on their functional scan from the ‘saccade localizer task’ of the study of Gerardin and al., 2012. The Talairach coordinates of the stimulated site in the 10 other subjects ($x=50, y=-42, z=20$) were based on two previous fMRI studies (Chica et al., 2011; Gerardin et al., 2012).

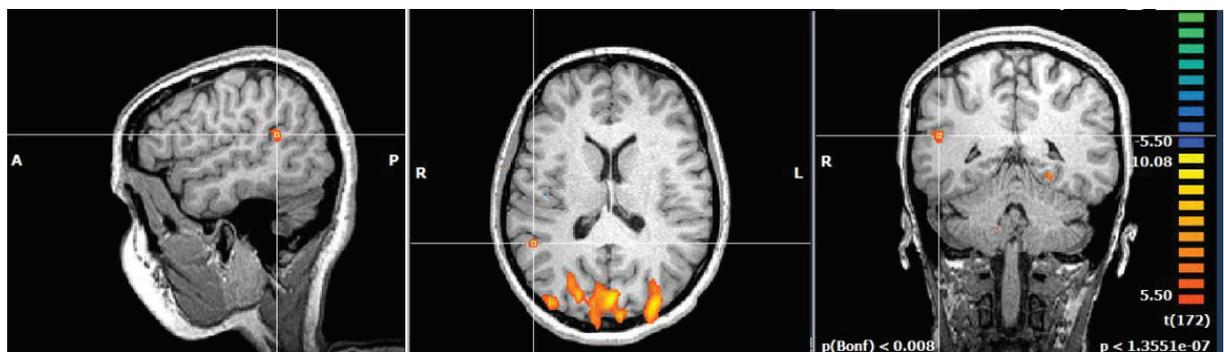


Figure 1: Representative results of fMRI localizer scan in a single subject. Cross-hairs represent the center of oculomotor area of the right TPJ (Talairach coordinates: $x=48; y=-45; z=16$).

Experimental Design and Procedure:

Each subject conducted four sessions separated by at least one week. All sessions were identical except for the timing of TMS application: the stimulation of the right TPJ was delivered at 30, 60, 90 and 120ms after the onset of the horizontal reactive saccade. The order of these four TMS-timing sessions was counterbalanced across participants: 3 subjects started with 30ms and then performed the 3 other timings in the following order: 60, 90 and 120ms; 3 other subjects started with the 60ms timing and then performed the 90, 120 and 30ms sessions; 3 other subjects

started with 90ms and then performed the 120, 30 and 60ms sessions; and the last 3 subjects started with the 120ms session and then performed the 30, 60 and 90ms sessions.

Each session consisted of three tasks: the saccade task preceded and followed by the attention task (pre- and post-saccadic, respectively).

The attention task: consisted of 3 blocks of a simple detection task performed without TMS, before and after the saccadic task. Each block contained 48 trials. In each trial the subject had first to fixate a cross at the center of the screen and to maintain fixation throughout the trial. After 800, 1600 or 2000 ms a peripheral target (cue) appeared randomly at one of 8 possible locations (3° , 7° , 11° , 15° along the horizontal meridian in the left or right hemi-field). The subjects had to press the button with their dominant hand as soon as they detected the cue. The cue turned off at the button-press or when no answer was given for 500ms. Eye position was monitored online to check a correct fixation. When subjects moved their eyes more than 1° away from the fixation cross a warning beep sounded, and in this case the trial was excluded from analysis.

The saccadic task: this task comprised three phases: a pre-adaptation phase without TMS, an adaptation phase with TMS and a post-adaptation phase without TMS.

Pre- and post-adaptation phases: 24 trials were run during this phase (12 rightward and 12 leftward in random order). At the beginning of each trial subjects fixated a central fixation during 1600-2000ms. The fixation turned off and simultaneously a peripheral target appeared in the left or right hemi-field at $\pm 11^\circ$. Subjects had to look at the target as quickly and accurately as possible. Once the horizontal reactive saccade was detected (velocity threshold: $80\text{--}90^\circ/\text{s}$), the target turned off. After 1700ms, at the end of trial a beep informed the subject to look back at the center of the screen and to prepare for the next trial which started 1200 ms after the beep.

Adaptation phase: this phase comprised 3 blocks of 48 trials (A1, A2, A3). All trials were run in the left hemi-field. The backward adaptation was induced using a classical double-step target paradigm (McLaughlin, 1967). The time sequence of adaptation trials was the same as that of pre-and post-adaptation trials, except that upon detection of the horizontal reactive saccade, the target jumped toward the fixation, from 11° to 7° (the intra-saccadic step corresponded to 36% of the initial target eccentricity). Single pulse TMS was applied on the right TPJ for all trials of this phase, with a timing depending on each session (30, 60, 90 or 120 ms after detection

of horizontal saccade). After 1700ms, at the end of each trial a beep informed the subject to look back at the center of the screen.

Data analysis:

Saccadic task:

Eye movement data were analyzed off-line using custom software developed in the Matlab v.7.1 environment (Math Works Inc., Natick, MA, USA). Data from the left and right eyes were averaged. The start and end positions of each primary horizontal saccade were identified based on a velocity threshold of 50°/s. For each primary horizontal saccade, saccadic gain was obtained as the ratio between horizontal saccade amplitude (distance between the initial and the final positions of the eye) and retinal error (distance between target initial position and saccade starting position). Mean saccadic gain was obtained separately in each session, for rightward and leftward saccades in pre- and post –adaptation phase and for leftward saccades in adaptation phase. Gain change of each leftward saccade during post-adaptation phase and adaptation phase was calculated with respect to the mean leftward saccade gain in the pre-adaptation phase; similarly, the gain change of each rightward saccade in post-adaptation phase was calculated with respect to the mean rightward saccade gain in the pre-saccadic phase. Negative values indicate a decrease of saccadic gain relative to the pre-adaptation phase.

The percentage of retention from one session to the next was calculated as the difference between the pre-adaptation phase of session n+1 and post-adaptation phase of session n relative to the difference between post- and pre-adaptation phases of session n. Saccades were excluded from analysis if primary saccade was not correctly detected online, was contaminated by eye blinks or showed a gain outside the range of mean \pm 3 SD; eliminated trials represented 5.69% (SEM \pm 0.19).

Attention task:

In the attention task, manual reaction time (RT) was defined as the time difference between the target onset and the button press. For each session, the median RT was calculated separately for each subject, for the four target eccentricities (3°, 7°, 11° and 15°), the two hemi-fields (left and right) and for the pre- and post-adaptation phases. An attention change index was calculated as the difference of manual RT between pre- and post-adaptation task for all TMS sessions and expressed as a percentage relative to the pre-adaptation value. Thus, a negative value indicates an increase (i.e., slower response), whereas a positive value indicates a decrease (i.e., faster response) of manual RT in the post- relative to the pre- adaptatio task. Trials where subjects

could not maintain eye position within 1° of the fixation cross or responded faster than 100ms or slower than 600ms were eliminated (representing 2.58% (SEM ± 0.45) of all trials).

Statistical analyses:

These analyses were performed with Statistica 9 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). First, to quantify saccadic adaptation, repeated-measures ANOVAs were performed on the mean saccadic gain for all sessions, with the factors Phase (pre, A1, A2, A3, post), Hemi-field (Left, Right) and TMS-timing (30, 60, 90, 120ms). Similarly, for the simple detection task, the median manual RT was submitted to repeated-measures ANOVAs, with the factors: Phase (pre-, post-), Hemi-field (Left, Right), Target eccentricity (3, 7, 11, 15) and TMS-timing (30, 60, 90, 120ms).

Second, we verified whether the order of the different stimulation sessions affected the saccadic gains and gain changes. A two-way repeated measure ANOVA with the factors Session order (1, 2, 3 and 4) and Hemi-field (left vs. right) was performed on the saccadic gain in pre-adaptation phase and on the saccadic gain change in post-adaptation phase. Similarly, for the simple detection task, the median reaction time measured in the pre-adaptation attention task and the attention performance index were both submitted to a two-way repeated measures ANOVA with the following factors: Hemi-field (Left vs right), Session order (1, 2, 3, 4). Post hoc Fisher's least significant difference (LSD) tests were used to explore significant interactions. Significance was set at $p < 0.05$. Values are reported as mean ± 1 SEM.

Results:

The main aim of this study is to test the implication of rTPJ in adaptation of leftward reactive saccade (RS). Then, if this TMS stimulation affects saccadic adaptation, we will analyze its consequence on the attention task.

Saccadic task

Figure 2 represents the change in saccadic gain during the adaptation blocks for all TMS timings. The mean change of saccadic gain was submitted to a two-way repeated measure ANOVA with the following factors: TMS timing (30, 60, 90, 120) and Phase (A1, A2, A3). The results revealed a significant effect of Phase ($F_{(2,22)} = 55.16, P < 0.001$) consistent with a decrease of the gain during adaptation phase for all TMS timings. We observe a slight tendency of higher adaptation in the 60ms TMS timing compared to the other 3 TMS timings, and particularly

during blocks A1 and A2, but this trend did not reach significance in the ANOVA (TMS timing factor: $F_{(3,33)} = 1.89, P < 0.15$; interaction between TMS timing and Phase: $F_{(6,66)} = 0.30, P = 0.93$).

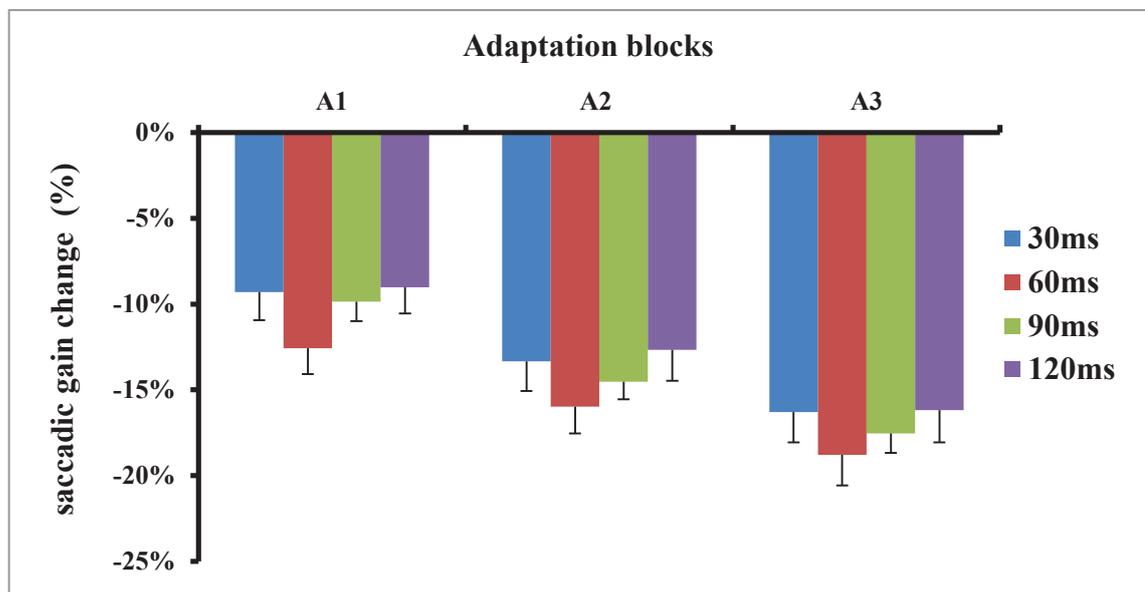


Figure 2. Saccadic gain change during the adaptation phase (blocks A1, A2 and A3) for the leftward adapted saccades for the 4 TMS timings: 30ms (blue bars), 60ms (red), 90ms (green) and 120ms (purple).

Then, we illustrate in Figure 3 the gain change of leftward and rightward saccades in post-adaptation phase for all TMS timings (See Methods). A two-way repeated measure ANOVA with the factors TMS timing (30, 60, 90 and 120ms) and Hemi-field (left vs. right) was performed on the saccadic gain change. The results revealed, as expected, an effect of Hemi-field ($F_{(1,11)} = 67.22, p = 0.00001$) due to the higher change of saccadic gain in the left (adapted) hemi-field than in the right (non adapted) hemi-field. But we didn't find any effect of TMS timing ($F_{(3,33)} = 0.74, p = 0.54$) or significant interaction between the two factors (TMS timing x Hemi-field) ($F_{(3,33)} = 0.91, p = 0.45$).

One sample t-test comparisons with zero were applied to the mean change of saccadic gain to assess whether leftward and rightward saccades in the different sessions were significantly modified after the adaptation phase. For the leftward saccades (adapted hemi-field), there was a highly significant change in the saccadic gain for 30, 60, 90 and 120ms [$t(11) = 5.90, P < 0.001$, $t(11) = 7.94, P < 0.001$, $t(11) = 8.10, P < 0.001$, $t(11) = 5.60, P < 0.001$ respectively]. Conversely for the rightward saccades, gain changes did not reach significance for the 30ms and 60ms TMS timings [$t(11) = 0.66, P = 0.52$, $t(11) = 1.87, P = 0.10$, respectively] and reached significance for the 90ms and 120ms TMS timings [$t(11) = 2.84, P = 0.02$, $t(11) = 2.77, P = 0.02$ respectively] but in these latter two TMS timings the mean change of saccadic gain (2% and 3%, respectively) was much lower than for leftward saccades (12%).

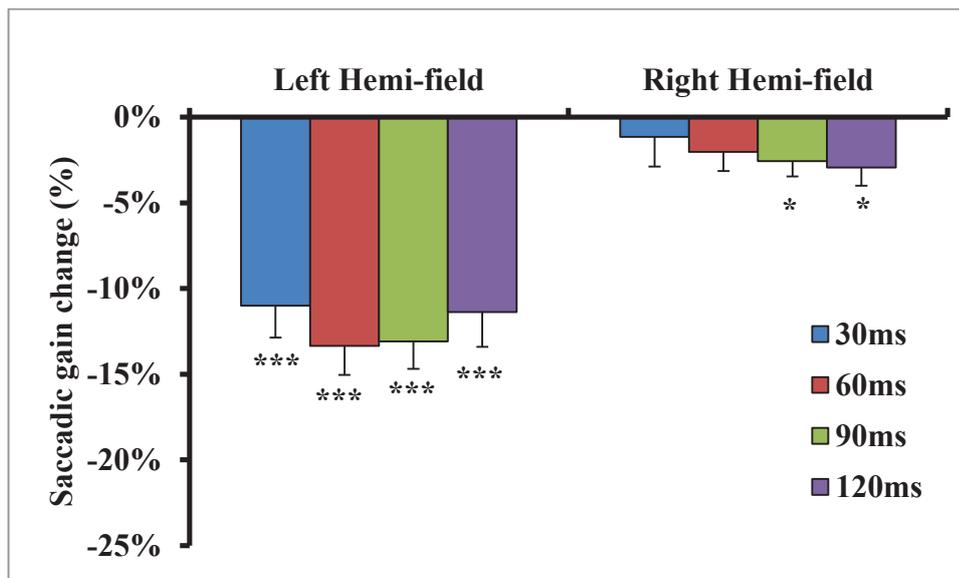


Figure 3. Saccadic gain change in the post-adaptation phase for the leftward (adapted) saccades and rightward saccades for the 4 TMS timings: 30ms (blue bars), 60ms (red), 90ms (green) and 120ms (purple).

We then looked for a possible effect of the order of the sessions on saccadic performance. We plot in Figure 4 the gain of leftward and rightward saccades in pre-adaptation phase for all 4 different sessions (1, 2, 3, 4) independently of the timing of TMS. A two-way repeated measure ANOVA with the factors Session order (1, 2, 3 and 4) and Hemi-field (left vs. right) on the saccadic gain revealed a significant effect of Hemi-field ($F_{(1,11)}= 15.31$, $p=0.002$) due to the higher pre-saccadic gain in the right (non adapted) hemi-field than in the left (adapted) hemi-field. There was also a significant effect of Session order ($F_{(3,33)}= 7.74$, $p=0.0005$) and a significant interaction ($F_{(3,33)}= 15.28$, $p<0.0001$). Post hoc tests indicate a significant decrease of mean gain according to the session order in the left (adapted) hemi-field. As figure 4 shows the gain of leftward saccades in the 2nd session (0.90 ± 0.01), 3rd session (0.87 ± 0.02) and 4th session (0.85 ± 0.02) is significantly lower than saccadic gain in the 1st session (0.96 ± 0.02) (all $p<0.0001$), and similarly the gain of leftward saccades in the 3rd and 4th sessions is lower than in the 2nd session ($p=0.007$ and $p=0.0001$, respectively). The gain in the 4th session was lower than in the 3rd but this difference did not reach significance ($p=0.14$). For the right (non adapted) hemi-field, there was no significant difference of saccadic gain between different sessions and, also, no significant difference of rightward saccadic gain between any session and the gain of leftward saccades in the first session .

The same two-way repeated measure ANOVA with the factors Session order (1, 2, 3 and 4) and Hemi-field (left vs. right) was applied on the saccadic gain change in post-adaptation phase. The results revealed, as expected, an effect of Hemi-field ($F_{(1,11)}= 68.12$, $p<0.00001$) due, as seen in Figure 5, to the higher change of saccadic gain in the left hemi-field than in the right hemi-field. We also find an effect of Session order ($F_{(3,33)}= 3.74$, $p=0.02$) and a significant interaction between the two factors ($F_{(3,33)}= 4.16$, $p=0.01$). As Figure 5 illustrates, post hoc tests indicate for the left (adapted) hemi-field a significant decrease of saccadic gain change in the 3rd ($9.5\% \pm 1.8$) and 4th ($10.5\% \pm 1.4$) sessions relative to the 1st session ($15.5\% \pm 2.2$) (both $p<0.0001$), a nearly significant difference between the saccadic gain change in the 2nd session ($13.3\% \pm 1.7$) and the 1st session ($p=0.06$) and finally, a lower gain change in the 3rd and 4th session than in the 2nd session ($p=0.002$, $p=0.01$, respectively). The gain change in the 3^d and 4th sessions were similar ($p=0.70$). For the right (non adapted) hemi-field no significant difference of saccadic gain change was observed between the different sessions (all $p>0.16$).

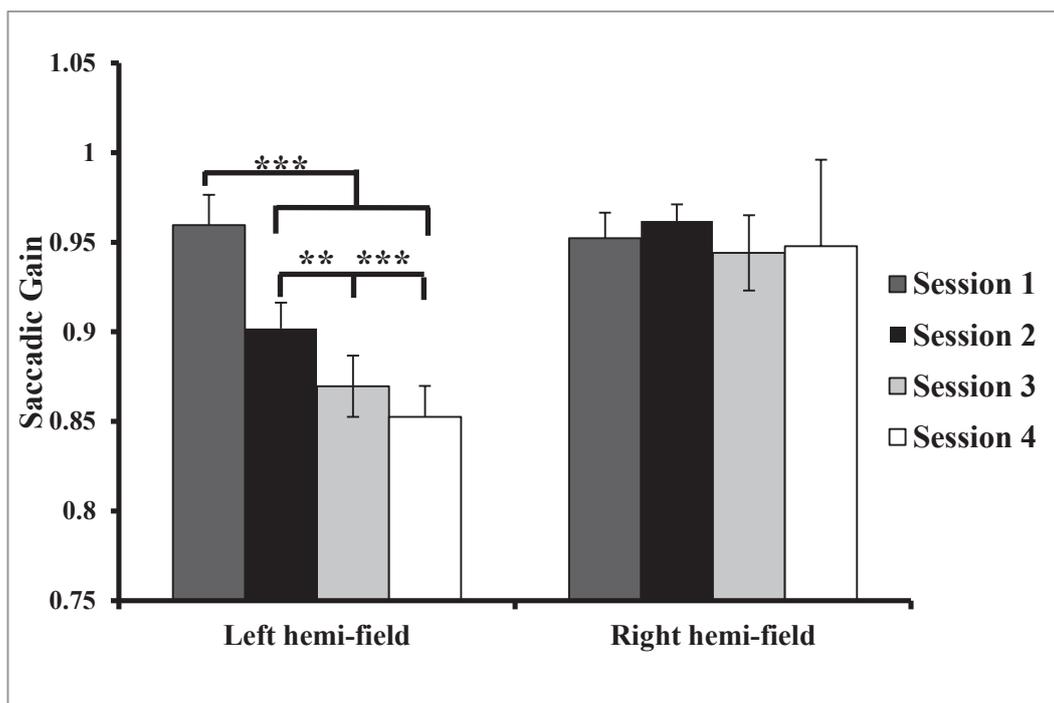


Figure 4. Saccadic gain in the pre-adaptation phase for the leftward (adapted) saccades and rightward saccades during the 4 sessions: Session 1 (dark gray bars), Session 2 (black), Session 3 (light gray) and Session 4 (white). The asterisks indicate significant differences in gain between different sessions, as follows: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$ (post hoc LSD tests).

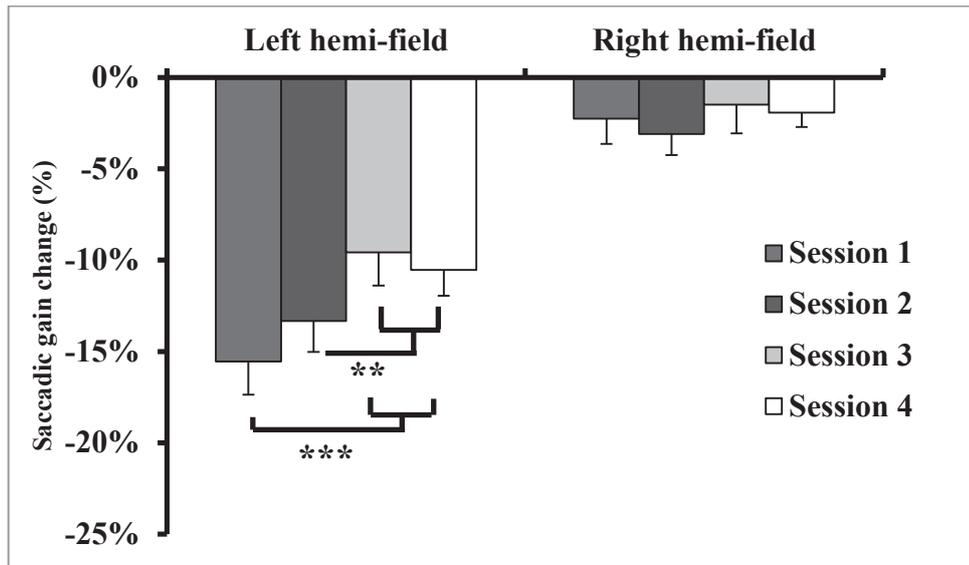


Figure 5. Saccadic gain change for the leftward (adapted) saccades and rightward saccades during

the 4 sessions: Session 1 (dark gray bars), Session 2 (black), Session 3 (light gray) and Session 4 (white). The asterisks indicate significant differences in gain between different sessions, as follows: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ (post hoc LSD tests).

In conclusion, after the adaptation phase, and for all TMS sessions, the gain of reactive saccades decreased in the adapted hemi-field. The single pulse TMS applied over the rTPJ at 30, 60, 90 or 120ms after saccade detection did not significantly modify this decrease of saccade gain during the post-adaptation phase (after-effect) nor the decrease of gain observed during the adaptation phase. However, a trend of higher saccadic gain change was observed when stimulation is applied 60ms after the saccade detection, especially at the beginning of the adaptation phase (first block of adaptation). But unexpectedly, the order of sessions had an effect on the baseline saccadic gain (during the pre-adaptation phase) and on the change of saccadic gain in the post- relative to the pre-adaptation phases: the baseline saccadic gain in the left-adapted hemi-field decreased progressively across successive sessions, suggesting the presence of a retention of the adaptation induced in the preceding session even if the latter was performed more one week ago.

Attention task:

We present in Figure 6 the results of the attention task performed before and after saccadic adaptation. We recall that TMS was applied over rTPJ only during the saccadic adaptation phase, not during the attention task. Manual reaction time was submitted to a four-way repeated

measures ANOVA with the following factors: TMS timing (30, 60, 90, 120), Phase (pre- vs post-), Hemi-field (Left vs right), Target Eccentricity (3, 7, 11, 15). The results revealed a significant effect of Eccentricity ($F_{(3,33)}= 91.22$, $p<0.001$) due to the longer manual response for the most eccentric targets ($\pm 15^\circ$) relative to the other targets, as observed for all 4 sessions. There was no significant effect of TMS timing ($F_{(3,33)}=0.37$, $p=0.77$), Phase ($F_{(1,11)}=0.11$, $p=0.74$), Hemi-field ($F_{(1,11)}= 0.04$, $p=0.85$) or any interaction between the four factors ($F_{(9,99)}=1.09$, $p=0.37$).

Following the same analysis as for the saccadic gain above, we tested whether the order of the different stimulation sessions affected the manual reaction time. In this second analysis, the manual reaction time measured in the pre-adaptation attention task was submitted to a two-way repeated measures ANOVA with the following factors: Hemi-field (Left vs right) and Session order (1, 2, 3, 4). The results revealed a significant effect of Session order ($F_{(3,33)}= 5.59$, $p<0.003$) and no significant effect of Hemi-field ($F_{(1,11)}=0.11$, $p=0.74$) nor any interaction between the two factors (Hemi-field x Session) ($F_{(3,33)}= 1.00$, $p=0.40$). As shown in Figure 7, this pattern of statistical results is related to the longer manual response observed in the 1st session relative to the other 3 sessions, irrespective of the (left- or right) hemi-field. We then applied the same two-way repeated measures ANOVA with Hemi-field (Left vs right) and Session order (1, 2, 3, 4) on the attention performance index (change of manual reaction time between post and pre: see Methods). This analysis shows a significant effect of Session order ($F_{(3,141)}= 6.18$, $p=0.0006$) and no effect of Hemi-field ($F_{(1, 47)}=0.08$, $p=0.77$). These results indicate, as shown in Figure 8, a reduced reaction time in the post-adaptation attention task relative to the pre-adaptation attention task for the 1st session (positive performance index = faster response) but the opposite change (negative performance index) for the other 3 sessions.

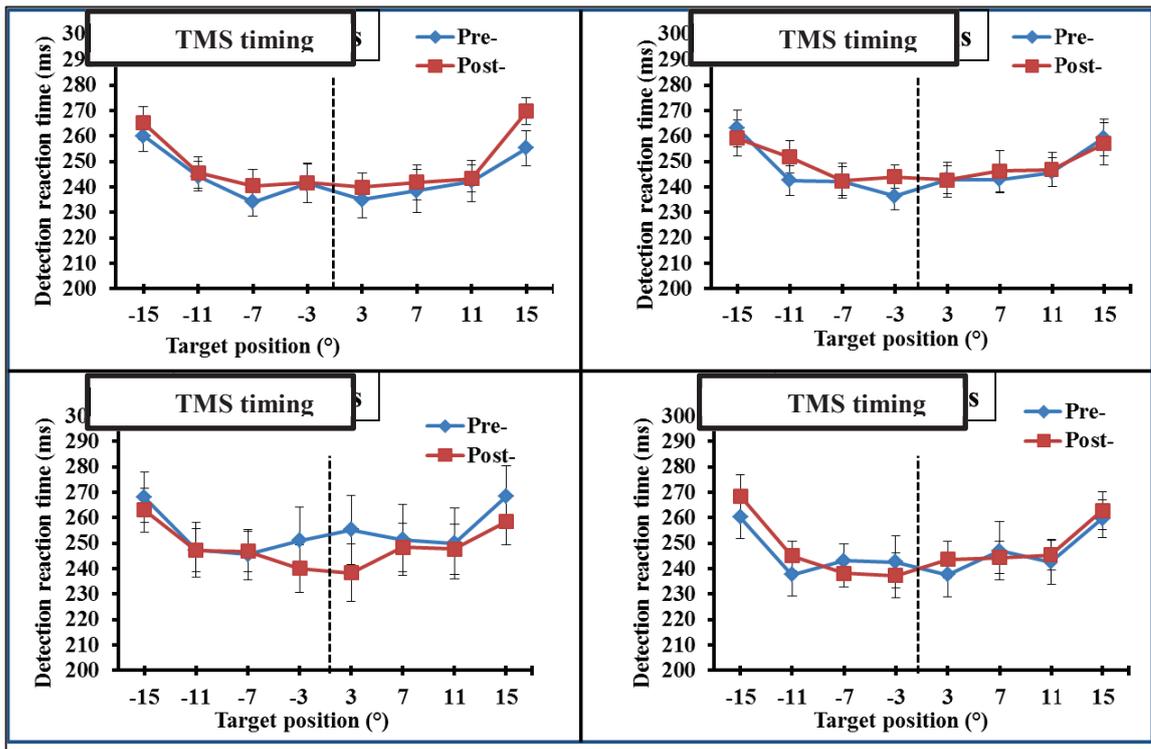


Figure 6. The mean manual reaction time is plotted as a function of target position for the pre- (blue line) and post- adaptation task (red line) for the 4 TMS timings: 30ms (top left), 60ms (top right), 90 ms (bottom left) and 120ms (bottom right).

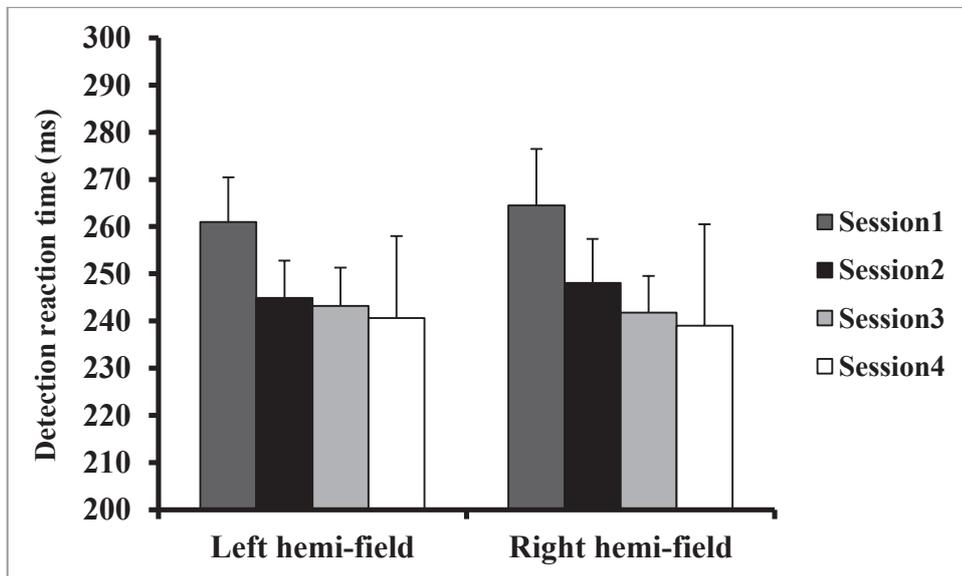


Figure 7. Mean manual reaction time for the left adapted hemi-field and the right non adapted hemi-field during the 4 sessions: Session 1 (dark gray bars), Session 2 (black), Session 3 (light gray) and Session 4 (white).

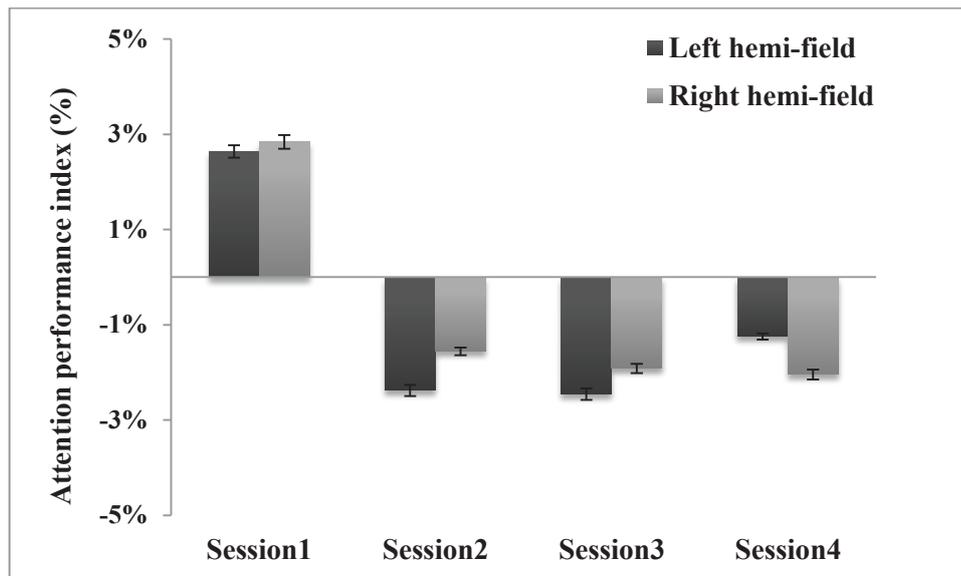


Figure 8. Attention performance index for the left adapted hemi-field (black bar) and right non adapted hemi-field (grey) during the 4 sessions.

In conclusion, these results show first, that the timing of the TMS stimulation had no effect on the detection reaction time nor on its change between the pre and post- adaptation phases, irrespective of the hemi-field. Second, we found an effect of sessions order such that, again in both left and right hemi-fields, the manual reaction time is longer in the pre-adaptation task of the first session and decreases between the pre- and post-phase to a value which remains nearly unchanged thereafter, i.e. in all remaining 7 tests (post-phase of session 1 and pre- and post-phases of sessions 2-4).

Discussion:

The TPJ corresponds to the junction between the inferior parietal lobule, the lateral occipital cortex and the posterior part of the superior temporal sulcus (Mars et al., 2012). Consistent with this localization, the TPJ is a multimodal cortical region. Indeed, a very large number of imaging and lesion studies have suggested a role of the TPJ in various functions, including attention, visual processing, auditory processing, social cognition etc ... (Donaldson et al., 2015). In the present study we focus on the role of the right TPJ on the adaptation of leftward reactive saccades and on the coupling between saccadic adaptation and covert exogenous attention. This potential role was logically proposed based on the involvement of rTPJ in the adaptation of reactive saccades previously demonstrated in an imaging study (Gerardin et al., 2012). We addressed this question in healthy subjects by using a single-pulse TMS approach to perturb the rTPJ activity at 30, 60, 90 or 120ms after saccade detection. The rationale was that stimulation

applied over the rTPJ during the adaptation phase interferes with the adaptive process of reactive saccades and should thus reduce the boosting effect of adaptation on attention.

However, the main findings of this study are not consistent with this expectation, as discussed in the following.

Effect of TMS on saccadic adaptation

Using the target double step paradigm (McLaughlin, 1967) we observed for all TMS sessions a significant decrease of saccadic gain in the left hemi-field, which is consistent with the direction of the intra-saccadic target step opposite to the direction of primary saccade (backward step). Note however that the level of adaptation, as measured by the relative change of gain between pre- and post-adaptation, averaged 12%. This is less than that reported in previous studies (Alahyane et al., 2007a; Panouillères et al., 2009: 18.7% and 19.4%, respectively), although we have to consider that, contrary to ours, these studies used a progressive adaptation protocol where the size of the intra-saccadic target step increased progressively (25% and 40%). Nonetheless, the present level of adaptation is also lower than in our previous study (Habchi et al., 2015: 15%) where we used the same protocol as in the present study –and particularly the same intrasaccadic target step of constant size (36%). The main difference is that each subject performed 4 adaptation sessions in the present study, rather than 1 or 2 sessions respectively in Experiments I and II of Habchi et al (2015), which may have induced some long-lasting gain changes, as will be discussed below. For the right (non adapted) hemi-field, there was a small gain change (2% on average) especially for the 60 and 90ms TMS timing where it reached significance. It is clear that this change, which is much lower than for the leftward (adapted) direction, is not due to the adaptation since adaptation of saccades in a given direction does not transfer to the opposite direction (Abel et al., 1978; Alahyane et al., 2007b; Albano, 1996; Cotti et al., 2007, 2009; Deubel et al., 1986; Panouillères et al., 2009; Semmlow et al., 1989). This decrease could rather be due to fatigue.

Contrary to our prediction of a perturbation effect of TMS, we found a trend of higher saccadic gain change when stimulation is applied 60ms after the saccade detection, especially at the beginning of the adaptation phase (A1 and A2 blocks). Although the number of subjects was the same as in our previous TMS study of the role of the intra-parietal sulcus in saccadic adaptation (Panouillères et al., 2014), testing additional subjects might allow us to statistically establish this effect. It is also useful to consider the relevance of using a control session where a Sham TMS is applied to the vertex at the same critical timing of 60 msec. We chose however not

to perform this control, fifth, session because this additional session with 144 added TMS pulses would have led to a more difficult and tiring overall protocol for subjects. In addition, guided by the TMS timings used in our previous study on intra-parietal sulcus (Panouillères et al 2014), we chose to use as control the session with a timing of 120 ms (because controls based on timing difference are considered most powerful than controls based on Sham stimulation of another cerebral or neutral area. In any case, if the trend of higher adaptation with the 60 msec timing could be verified, we could propose that the stimulation of rTPJ has a facilitatory effect on saccadic adaptation, particularly by boosting the early rapid component of saccadic adaptation (Ethier et al., 2008b; Kojima et al., 2004; Xu-Wilson et al., 2009).

Thus, besides this trend of higher adaptation with the 60ms timing, we found no significant effect of TMS timing on the adaptation of reactive saccades. However, we found that, independently of the stimulation timing, the order of sessions has an effect on the baseline gain and on the gain changes of saccades performed in the left-adapted hemi-field. The pre-adaptation gain of leftward saccades strongly decreased from 0.96 in the first session to 0.85 in the 4th session; in parallel, the change of saccade gain between the pre- and post-adaptation phases was 15.5% in session 1, similar to the amount of adaptation we found in our previous study (Habchi et al., 2015), and declined to 10.5% in sessions 3 and 4. By comparison, for saccades in the right hemi-field, both the baseline gain and the adaptive gain change remained constant across all sessions. These results suggest that the adaptation of reactive saccades was in part retained in the following sessions even if there was an interval of at least one week between two successive sessions. Computing the percentage of retention from one session to the next (see results), we found a fairly constant value of retention between the first session and the other 3 sessions (26.4%, 27.3% and 26.4% in sessions 2, 3 and 4, respectively). Moreover, these values of retention are surprisingly high as compared to what has been reported by Alahyane et al (2005) for reactive saccades (19.7% at 5 days and 15% at 11 days, despite more adaptation trials were used than in our study: 220 versus 144) and by ourselves for voluntary saccades (Habchi et al, in preparation: see chapter II in experimental session: an average of 18.26% at 5 days and 12% at 11 days). As indicated in the Methods, 4 sub-groups of 3 subjects each performed the TMS sessions in the same order, a number of subjects which does not allow us to evaluate possible interactions between the TMS timing and the session order effect just reported. In any case, the fact that the retention of adaptation from one session to the next is larger than in previous studies strongly suggests that the session order effect described above is in some way related to the TMS stimulation of the rTPJ, which may have boosted consolidation processes involved in saccadic

retention. Whether or not this effect is dependent on the timing of TMS relative to saccade onset cannot be established from the current work.

In conclusion, the stimulation over rTPJ seems, on the one hand, to facilitate the rapid process of saccadic adaptation especially when applied 60ms after saccade detection and, on the other hand, to facilitate also the consolidation processes that contribute to the long-term retention of adaptation, but in this case we cannot tell if there is an optimal timing for TMS effects. Finally, these two effects of TMS on the fast adaptation process and on the long term consolidation might result from two independent neural processes as, if instead TMS acted through a single mechanism boosting the fast adaptation process relative to the slow process, a poorer retention than in previous studies should theoretically result, contrary to what we actually found here.

Attention task:

The rTPJ is implicated in the control of bottom up processes when novel and behaviorally relevant stimuli must be detected (Castiello and Paine, 2002; Chica et al., 2013; Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta et al., 2008a; Decety and Lamm, 2007; Donaldson et al., 2015; Posner and Cohen, 1984). Based on the results of (Habchi et al., 2015) we tested here the effect of saccadic adaptation on performance in a detection task calling for exogenous covert attention. Our results show that the timing of the TMS stimulation had no effect on the performance in the detection task, as measured by manual reaction time, for both hemi-fields. In addition, we could not replicate the observations of Habchi et al (2015) of an increased performance (faster reaction time) following saccadic adaptation for targets in the adapted hemi-field. However, detection reaction times are of about 230 to 270 ms on average in the pre-adaptation phases, much less than what we obtained previously (270-360ms). As the device used to record manual responses was the only difference of technical set-up between the two studies, these fast reaction times can be related to the use of a more sensitive button-press in the present study. Note further that we found the same effect of stimulus eccentricity, due mainly to a larger reaction time for the 15° eccentricity, as in Habchi et al (2015). Regardless of its cause, the higher speed of manual responses in the present study could represent a saturated performance, subjects being unable to further reduce their reaction time, which could explain why saccadic adaptation did not boost detection performance as in our previous study.

Concerning the order of session, the results showed that subjects are longer to respond in the pre-attention task of the first session, but then their reaction time decreases in the post-phase of this first session. However, the reaction time remains unchanged in the 7 remaining sessions. The

effect of session order thus seems to differ from the session order effect on saccadic adaptation discussed above for two reasons: first, the improvement of detection performance across successive sessions is also observed in the right -non-adapted- hemi-field and second, this improvement of detection performance mostly takes place between session 1 and the other 3 sessions (and even between the pre- and post-phases of session 1). This pattern of reduction of manual reaction time could be explained by a habituation effect of the participants during the very first session.

In addition to these explanations, the anatomical location of the region of the rTPJ potentially involved in saccadic adaptation and in boosting exogenous attention might be too variable between subjects to be able to consistently perturb it based only on anatomical Talairach coordinates. Still another possibility is that the orientation of the TMS coil used in this study was not optimal to reliably perturb rTPJ activity. All in all, despite some intriguing results suggesting a potential effect of TMS stimulation on adaptation time-course and long-term retention, our initial question can not be definitely resolved until a control session is performed and additional participants are tested.

Bibliography

Alahyane, N., Koene, A., and Pélisson, D. (2004). Transfer of adaptation from visually guided saccades to averaging saccades elicited by double visual targets. *Eur. J. Neurosci.* *20*, 827–836.

Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J., and Denis Pélisson (2007a). Oculomotor plasticity : Are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate ? *Brain Res.* *1135*, 107–121.

Alahyane, N., Fonteille, V., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Pelisson, D., and Tilikete, C. (2008). Separate Neural Substrates in the Human Cerebellum for Sensory-motor Adaptation of Reactive and of Scanning Voluntary Saccades. *Cerebellum* *7*, 595–601.

Alahyane, nadia, Devauchelle, A., Salemme, R., and Pélisson, D. (2007b). Spatial transfer of adaptation of scanning voluntary saccades in humans. *NeuroReport* *19*, 37–41.

Albano, J.E. (1996). Adaptive changes in saccade amplitude : Oculocentric or orbitocentric mapping ? *Vision Res.* *36*, 2087–2098.

Beauchamp, M.S., Petit, L., Ellmore, T.M., Ingelholm, J., and Haxby, J. V (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. *NeuroImage* *14*, 310–321.

Blangero, A., Khan, A.Z., Salemme, R., Deubel, H., Schneider, W.X., Rode, G., Vighetto, A., Rossetti, Y., and Pisella, L. (2010). Pre-saccadic perceptual facilitation can occur without covert orienting of attention. *Cortex* *46*, 1132–1137.

- Blurton, S.P., Raabe, M., and Greenlee, M.W. (2012). Differential cortical activation during saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* *107*, 1738–1747.
- Castiello, U., and Paine, M. (2002). Effects of left parietal injury on covert orienting of attention. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *72*, 73–76.
- Chica, A.B., Bartolomeo, P., and Valero-Cabré, A. (2011). Dorsal and ventral parietal contributions to spatial orienting in the human brain. *J. Neurosci.* *31*, 8143–8149.
- Chica, A.B., Bartolomeo, P., and Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behav. Brain Res.* *237*, 107–123.
- Chica, A.B., Martín-Arévalo, E., Botta, F., and Lupiáñez, J. (2014). The Spatial Orienting paradigm: how to design and interpret spatial attention experiments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *40*, 35–51.
- Collins, T., and Doré-Mazars, K. (2006). Eye movement signals influence perception: evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res.* *46*, 3659–3673.
- Collins, T., Heed, T., and Röder, B. (2010). Visual target selection and motor planning define attentional enhancement at perceptual processing stages. *Front. Hum. Neurosci.* *4*, 5:14.
- Corbetta, M., and Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *3*, 201–215.
- Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Drury, H.A., Linenweber, M.R., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Essen, D.C. Van, et al. (1998). A Common Network of Functional Areas for Attention and Eye Movements. *Neuron* *21*, 761–773.
- Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G.L. (2008a). The reorienting system of the human brain : From environment to theory of mind. *Neuron* *58*, 306–324.
- Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G.L. (2008b). The reorienting system of the human brain : From environment to theory of mind. *Neuron* *58*, 306–324.
- Cotti, J., Guillaume, A., Alahyane, N., Pelisson, D., and Vercher, J. (2007). Adaptation of voluntary saccades , but not of reactive saccades , transfers to hand pointing movements. *J. Neurophysiol.* *98*, 602–612.
- Cotti, J., Panouilleres, M., Munoz, D.P., Vercher, J., Péliisson, D., and Guillaume, A. (2009). Adaptation of reactive and voluntary saccades : different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* *587*, 127–138.
- Decety, J., and Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* *13*, 580–593.
- Deubel, H., and Schneider, W.X. (1996). Saccade target selection and object recognition : evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res.* *36*, 1827–1837.
- Deubel, H., Wolf, W., and Hauske, G. (1986). Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum. Neurobiology* *5*, 245–253.

- Ditterich, J., Eggert, T., and Straube, A. (2000). The role of the attention focus in the visual information processing underlying saccadic adaptation. *Vision Res.* *40*, 1125–1134.
- Donaldson, P., Rinehart, N.J., and Enticott, P.G. (2015). Non invasive stimulation of the temporoparietal junction: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *55*, 547–572.
- Doré-Mazars, K., and Collins, T. (2005). Saccadic adaptation shifts the pre-saccadic attention focus. *Exp. Brain Res.* *162*, 537–542.
- Doré-Mazars, K., Vergilino-Perez, D., Lemoine, C., and Maria Pia Bucci (2011). Adaptation of Reactive Saccades in Normal Children Karine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* *52*, 4813–4818.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008a). Changes in Control of Saccades during Gain Adaptation. *J. Neurosci.* *28*, 13929–13937.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008b). Spontaneous Recovery of Motor Memory During Saccade Adaptation. *J. Neurophysiol.* *99*, 2577–2583.
- Findlay, J.M. (2009). Saccadic eye movement programming : sensory and attentional factors. *Psychol. Res.* *73*, 127–135.
- Gerardin, P., Miquée, A., Urquizar, C., and Pélisson, D. (2012). Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *NeuroImage* *61*, 1100–1112.
- de Haan, B., Morgan, P.S., and Rorden, C. (2008). Covert orienting of attention and overt eye movements activate identical brain regions. *Brain Res.* *1204*, 102–111.
- Habchi, O., Rey, E., Mathieu, R., Urquizar, C., Farnè, A., and Pélisson, D. (2015). Deployment of spatial attention without moving the eyes is boosted by oculomotor adaptation. *Front. Hum. Neurosci.* *9*, 1–14.
- Herman, J.P., Blangero, A., Madelain, L., Khan, A., and Harwood, M.R. (2013). Saccade adaptation as a model of flexible and general motor learning. *Exp. Eye Res.* *114*, 6–15.
- Hoffman, J.E., and Subramaniam, B. (1995). The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* *57*, 787–795.
- Hopp, J.J., and Fuchs, A.F. (2004). The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog. Neurobiol.* *72*, 27–53.
- Jonides, J. (1981). Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. In: Long, J.B., Baddeley, A.D. (Eds.), *Attention and Performance XI*. Lawrence Erlbaum Hillsdale NJ 187–283.
- Khan, A.Z., Blangero, A., Rossetti, Y., Salemme, R., Luaute, J., Action, E., and Bernard, C. (2009). Parietal Damage Dissociates Saccade Planning from Presaccadic Perceptual Facilitation. *Cereb. Cortex* *19*, 383–387.
- Khan, A.Z., Heinen, S.J., and Mcpeek, R.M. (2010). Attentional cueing at the saccade goal , not at the target location , facilitates saccades. *J. Neurosci.* *30*, 5481–5488.

- Kojima, Y., Iwamoto, Y., and Yoshida, K. (2004). Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 7531–7539.
- Kowler, E., Anderson, E., Doshier, B., and Blaser, E. (1995). The role of attention in the programming of saccades. *Vision Res.* *35*, 1897–1916.
- Mars, R.B., Sallet, J., Schüffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., and Rushworth, M.F.S. (2012). Connectivity-based subdivisions of the human right “temporoparietal junction area”: evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *22*, 1894–1903.
- McFadden, S.A., Khan, A., and Wallman, J. (2002). Gain adaptation of exogenous shifts of visual attention. *Vision Res.* *42*, 2709–2726.
- McLaughlin, S.C. (1967). parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* *2*, 359–362.
- Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S.J., and Frith, C.D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* *120*, 515–533.
- Nobre, A.C., Gitelman, D.R., Dias, E.C., and Mesulam, M.M. (2000). Covert visual spatial orienting and saccades : Overlapping neural systems. *NeuroImage* *11*, 210–216.
- Optican, L.M., and Robinson, D.A. (1980). Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J. Neurophysiol.* *44*, 1058–1076.
- Panouillères, M., Weiss, T., Urquizar, C., Salemme, R., Munoz, D.P., and Péllisson, D. (2009). Behavioral Evidence of Separate Adaptation Mechanisms Controlling Saccade Amplitude Lengthening and Shortening. *J. Neurophysiol.* *101*, 1550–1559.
- Panouillères, M., Salemme, R., Urquizar, C., and Péllisson, D. (2012). Effect of Saccadic Adaptation on Sequences of Saccades. *J. Eye Mov. Res.* *5*, 1–13.
- Panouillères, M., Alahyane, N., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Gaymard, B., Tilikete, C., and Péllisson, D. (2013). Effects of structural and functional cerebellar lesions on sensorimotor adaptation of saccades. *Exp. Brain Res.* *231*, 1:11.
- Panouillères, M., Habchi, O., Gerardin, P., Salemme, R., Urquizar, C., Farnè, A., and Péllisson, D. (2014). A role for the Parietal Cortex in Sensorimotor Adaptation of Saccades. *Cereb. Cortex* *24*, 304–3014.
- Péllisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., and Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *34*, 1103–1120.
- Perry, R.J., and Zeki, S. (2000). The neurology of saccades and covert shifts in spatial attention An event-related fMRI study. *Brain* *123*, 2273–2288.
- Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Q. J. Exp. Psychol.* *32*, 3–25.
- Posner, M.I., and Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. 531–556.

Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., and Umiltà, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25, 31–40.

Schutter, D., and Honk, J. Van (2006). A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *J ECT* 22, 176–178.

Semmlow, J.L., Gauthier, G.M., and Vercher, J. (1989). mechanisms of short-term sacc adapt.pdf. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 15, 249–258.

Sheliga, M., Riggio, L., and Rizzolatti, G. (1994). Orienting of attention and eye movements. *Exp. Brain Res.* 98, 507–522.

Shepherd, M., Findlay, J.M., and Hockey, R.J. (1986). The relationship between eye movements and spatial attention. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A* 38, 475–491.

Smith, D.T., and Schenk, T. (2012). The Premotor theory of attention : Time to move on ? *Neuropsychologia* 50, 1104–1114.

Straube, A., Fuchs, A.F., Usher, S., and Robinson, F.R. (1997). Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J. Neurophysiol.* 77, 874–895.

Xu-Wilson, M., Chen-Harris, H., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2009). Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 12930–12939.

Partie II : Rétention de l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude et effet de la latéralité manuelle

Retention of adaptive forward of voluntary saccades and effect of manual preference

Forward adaptation of voluntary saccades: retention and effect of manual preference

Abstract

Adaptation of saccadic eye movements is one of the most studied models of sensorimotor plasticity. Numerous studies have investigated the immediate effects of short-term saccadic adaptation, but the retention of adaptive oculomotor changes over days or weeks remains largely unexplored.

Here, we tested, separately for left- handed and right-handed healthy volunteers, whether the amplitude lengthening adaptation of voluntary saccades (VS) can be retained over several days. Using the target double-step paradigm (McLaughlin, 1967), adaptation was induced progressively by displacing the target during the horizontal VS and in the same direction as VS ('forward step' of 30% in the first three blocks of trials and of 45% in the last three blocks); both leftward and rightward saccades were simultaneously adapted. Saccadic gain changes relative to the pre-adaptation baseline were calculated immediately and 5 min after adaptation (day 0) and later at four different times (days 1, 5, 11, and 19). Results revealed significant increases of saccadic gain relative to baseline, reaching immediately after adaptation 12% (leftward VS) and 13% (rightward VS) in the left-handed group and 13% (leftward VS) and 10% (rightward VS) in the right-handed group. There was no effect of handedness on adaptation and retention, but a longer duration of significant retention was observed for leftward saccades (first day) than for the rightward saccades (5 min). Thus the retention of VS lengthening adaptation found in the present study is shorter than that reported for backward adaptation of reactive saccades (Alahyane and Pélisson, 2005). This may be due to the different neuronal substrates of adaptation for different types of saccade (reactive vs voluntary and also the environmental context).

Introduction

Throughout life we are exposed to different types of perturbations like fatigue, aging or disease. Motor learning and sensorimotor adaptation have been extensively studied to understand how the brain compensates these modifications (Ethier et al., 2008b; Iwamoto and Kaku, 2010;

Joiner and Smith, 2008; Scheidt et al., 2000; Shadmehr, 1997; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997). The saccadic system is one of the most studied models of sensorimotor adaptation (Hopp and Fuchs, 2004; Iwamoto and Kaku, 2010; Pélisson et al., 2010). Saccades serve to bring rapidly the image of a visual target of interest onto the fovea in order to ensure optimal vision. Two types of saccades can be distinguished: reactive saccades elicited automatically by the sudden appearance of a salient visual stimulus and voluntary saccades triggered based on internal decision signals to redirect gaze between permanently visible stimuli.

Saccadic adaptation mechanisms, which contribute to maintaining the accuracy of saccades despite various physiological or pathological perturbations, can be induced experimentally thanks to the double-step target paradigm described by McLaughlin (1967). This paradigm consists in stepping the target during saccades in the same (forward step) or opposite (backward step) direction, leading to a progressive lengthening or shortening of the saccade amplitude over a few hundred of trials (less than 20 minutes) (Alahyane et al., 2007a; Deubel et al., 1986; Hopp and Fuchs, 2004; McLaughlin, 1967; Panouillères et al., 2009; Straube et al., 1997). As both fatigue and pathological alterations of the sensorimotor system -whether peripheral or central- (Abel et al., 1978; Kommerell et al., 1976; Optican and Robinson, 1980) tend to decrease rather than increase saccade amplitude, lengthening adaptation of saccade amplitude has a larger functional role than saccade shortening adaptation.

Studying sensorimotor adaptation allows to address both the mechanisms of short-term motor memory and of its consolidation into long term memory (Ethier et al., 2008b; Iwamoto and Kaku, 2010; Joiner and Smith, 2008; Scheidt et al., 2000; Shadmehr, 1997; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997). Retention of motor learning has been studied in different sensorimotor systems such as reaching movements of the limb performed in a force-field (Joiner and Smith, 2008; Shadmehr, 1997; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997; Scheidt et al., 2000). However, only a few studies have focused on the retention of saccadic adaptation in human and monkeys. Among these rare studies retention was studied after a ‘long term’ adaptation consisting of the exposure to the short term double-step target paradigm repeated over several days (Robinson et al., 2006; Wang et al., 2012), or after a single exposure to the short term adaptation paradigm (Alahyane and Pélisson, 2005, Straube et al., 1997) including in the latter case some anecdotal reports of the long term after effect (Deubel et al., 1986; McLaughlin, 1967).

Alahyane and Pélisson (2005) showed that backward adaptation of reactive saccades is followed by a progressive recovery of saccade amplitude to baseline taking place across several days, the adaptive change of saccade gain being still statistically significant on days 1 and 5, with an average retention rate of 36% and 19%, respectively. Also, both adaptation strength and

retention duration were stronger for leftward than for rightward saccades. The authors hypothesized that this asymmetry of adaptation resulted from a specialization of the nondominant hemisphere in their right-handed subjects.

The aim of the present study was to test in healthy subjects the retention of forward adaptation (adaptive saccade lengthening) of voluntary saccades over successive days. We aimed at testing the hypothesis of Alahyane et al (2005) by measuring the adaptation and retention in left- and right-handed subjects. Also we aimed at complementing this previous study by investigating forward adaptation of voluntary saccades, as these types of saccade and of adaptation are both less investigated but more relevant to our daily life than reactive saccades and backward adaptation. Indeed, voluntary saccades are the most frequent when we explore our daily environment, and lengthening adaptation is critically involved in maintaining saccade accuracy despite fatigue and various disturbances of the sensorimotor system.

Adaptation of leftward and rightward saccade was induced using a modified version of the double-step target paradigm (Alahyane et al., 2007a; Deubel, 1995), and the gain of leftward and rightward saccade was measured separately in each group of subjects several times, immediately and up to 19 days after saccade adaptation.

Materials and Methods

Subjects:

Twenty-four healthy subjects volunteered for this study: 12 right-handed (8 females; mean age: 22 ± 1.03 years, mean hand preference score determined using the Edinburgh Handedness Inventory (1): 0.87 ± 0.03) and 12 left-handed (7 Females; mean age: 24.66 ± 1.21 years, mean hand preference score: -0.64 ± 0.10). Additionally, a left eye dominance was found in 4 right-handed subjects and 3 left-handed subjects, as determined by the Miles test (subjects were asked to extend both arms, bring both hands together to create a small opening, look with both eyes open at a distant object through the opening and then finally slowly draw the opening back to the head to determine which eye is viewing the object). All subjects had a normal or corrected-to-normal vision. All subjects gave their informed consent in accordance to the Code of Ethics of the World Medical Association (declaration of Helsinki, Seoul 2008).

Stimuli:

The study took place in a dimly lit room. Participants were sitting in front of a computer screen (vertical refresh rate: 140 Hz, resolution: 800 x 600 pixels and visual angle: 30°× 40°) located at 57cm. Their head was stabilized by a chinrest, forehead support and cheekbone rests. Stimuli, consisting of 6 mm diameter black circles and black fixation cross, were presented on the gray background of the computer screen by means of a Visual Stimuli Generation system (Cambridge Research Systems, Cambridge, UK).

Binocular eye movements were recorded at a frequency of 500 Hz and spatial resolution of 0.05° using an infrared tracker (Eyelink 1000; SR research, Canada). Eye tracker calibration was performed before each recording phase by asking subjects to successively fixate the central position and an array of 8 eccentric points constituting a rectangle (28°× 38°) covering the computer screen. Laboratory-developed software coupled with a real-time interface allowed on-line monitoring of eye movements and triggering of the visual stimulation. Eye movement data were stored for off-line analyzes.

Experimental design:

The study involved 3 successive phases (**pre-adaptation –adaptation and post-adaptation**).

Adaptation phase

The saccade adaptation phase took place just after the pre-adaptation phase on **day0** (D0). Adaptation of rightward and leftward voluntary saccades was induced using the modified version of the double-step target paradigm (Alahyane et al., 2007a; Deubel, 1995). Each adaptation trial started with the presentation of a fixation point (FP) at 4° above the center of the screen. After a random delay of 1200-2000ms a circle surrounding the fixation point and two targets appeared: one central target (CT) and another lateral target (LT) presented randomly either at -8° in the left hemi-field or +8° in the right hemi-field. The extinction of the circle after 500ms indicated the subjects to make first a vertical saccade toward CT and then to voluntarily initiate the horizontal saccade (VS) toward LT. To emphasize natural pacing of horizontal voluntary saccades as much as possible, the participants had to identify the letters located inside the central and lateral targets as either a normal 'E' or truncated 'E' (2 pixels missing). The number (0, 1 or 2) and position of truncated 'E' varied randomly between trials. During each voluntary saccade, when horizontal eye velocity reached 70-90°/s, the full set of targets (FP, CT and LT) was displaced in the direction of the horizontal VS by 30% or 45% of the LT eccentricity relative to CT, respectively for the first 3 blocks of 48 trials (called "a30, b30 and c30") and for the following 3 blocks of 48

trials (called “a45, b45 and c45”). At the end of the trial participants had to report by pressing a button the number of truncated ‘E’ they had seen inside the targets. The next trial started immediately after the subjects’ response (Figure 1).

Pre- and post-adaptation phases

Pre- and post-adaptation phases were aimed at evaluating the baseline saccadic parameters and the after-effects of adaptation, respectively. Trials in these phases were similar to adaptation trials except that, when the horizontal saccade onset was detected (velocity threshold: 70-90°/sec), the set of targets (FP, CT and LT) did not jump but instead disappeared. Also, the discrimination letter was only presented in the central target (CT), such that the possible number of truncated ‘E’ to be reported was 0 or 1. Pre- and post-adaptation consisted of 32 trials each (16 trials in each direction) (Figure 1). To measure the after-effects of saccade adaptation over the long-term, post-adaptation phases were performed at several times: on day D0 both immediately after adaptation (**post D0/0**) and after a 5 min break with eye closed (**post D0/5**), and then on day1 (**post D1**), 5 (**post D5**), 11 (**post D11**), 19 (**post D19**).

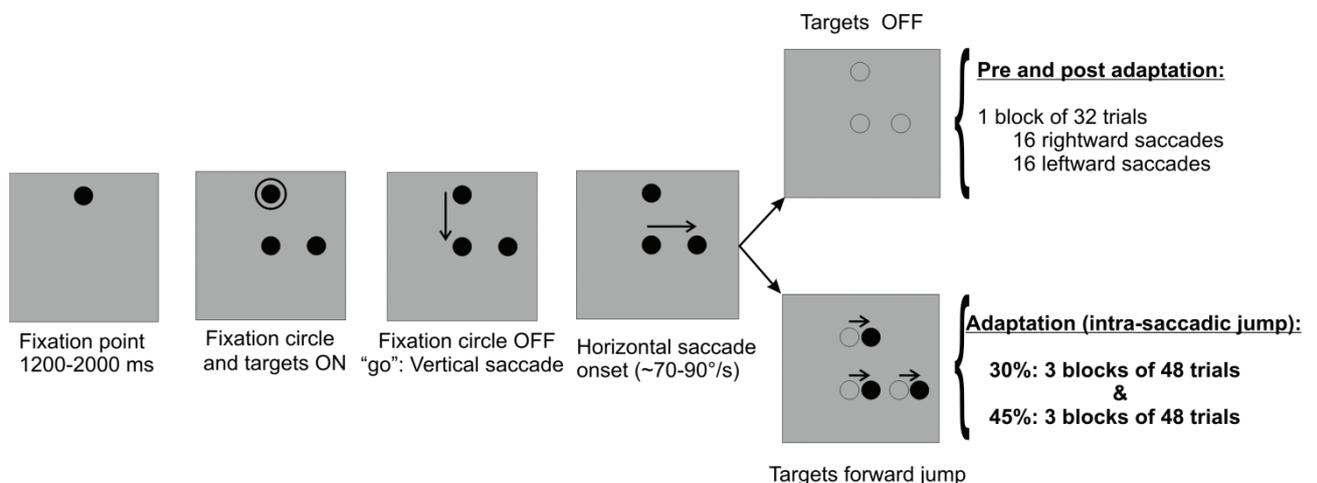


Figure 1: Sequence of events in pre- and post-adaptation phases (top) and in the adaptation phase (bottom). Example illustrating the case of rightward saccade. Long arrows represent the primary saccade and the short arrows represent the corrective saccade.

Data analysis:

The eye-movement data were analyzed off-line using a program developed in the laboratory under Matlab v.7.1 environment (Mathworks, MA., U.S.A.). Data from the left and right eyes

were averaged. The position and time of the beginning and end of all saccades were detected based on a 50°/s velocity threshold procedure. The amplitude of each horizontal saccade was calculated as the difference between the initial and final eye positions. Saccade gain was calculated as the ratio between saccade amplitude and retinal error (i.e. the distance between target and initial eye positions). For each subject, the mean saccadic gain was calculated separately for rightward and leftward saccades and for the pre-adaptation block, the 6 adaptation blocks and the 6 post-adaptation blocks. All trials with a primary saccade contaminated by eye blinks or with a saccade gain outside the [mean \pm 3 standard deviation] range were excluded from analysis (representing 9.21% of all trials).

The gain change for each trial (i) was calculated as follows:

$$\text{Gain change (i)} = [\text{gain (i)} - \text{mean gain pre}] / \text{mean gain pre}$$

For each subject, a mean saccadic gain change was calculated separately for rightward and leftward saccades and for the pre-adaptation block, the 6 adaptation blocks and the 6 post-adaptation blocks. To evaluate the after-effects of saccadic adaptation over several days, we calculated separately for rightward and leftward saccades the percentage of retention during each post-adaptation phase (j) relative to the mean gain change in post-adaptation block ‘post D0/0’ as follows:

$$\% \text{ of retention post (j)} = [\text{mean gain change post (j)}] / [\text{mean gain change ‘post D0/0’}] * 100$$

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed with Statistica 9 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). First, Repeated-measures ANOVAs were performed on the mean saccadic gain in the 2 subjects groups with factors “block” (pre, a30, b30, c30, a45, b45, c45), “direction” (left hemi-field vs right hemi-field) and group (right-handed and left-handed). Then, for the retention analysis, ANOVAs were run on saccade gain change and percentage of retention with factors “phase” [post- post(i)] and “direction” (left hemi-field vs right hemi-field).

Repeated-measures ANOVAs were followed by post-hoc Fisher’s least significant difference (LSD) tests. Significance level was set at $P < 0.05$.

Results

The aim of this study was to evaluate whether the forward adaptation of voluntary saccades can persist over days or weeks and to test the possible effect of manual preference on the adaptation and retention of rightward and leftward saccades.

Adaptation of voluntary saccade

Figure 2 presents the time course of the saccade gain averaged across all subjects of the right-handed group (Figure 2A) and of the left-handed group (Figure 2B), during all experimental phases. In both groups, as a consequence of the intra-saccadic target step in the same direction as the primary saccade (forward step), saccade gain increases progressively over adaptation trials compared to the baseline (pre-adaptation). This increased saccadic gain persists during the first post-adaptation phase (post) and then, disappears progressively during the other post-adaptation phases (D0 to D19).

We first present data of the adaptation session, focusing on the potential effects of manual preference and of the direction of voluntary saccades. Figure 3 presents the time course of the mean gain change of saccades relative to the pre-adaptation phase, separately for the left-handed (Figure 3A) and right-handed groups (Figure 3B). The rightward and leftward saccades relationships are shown superimposed. A three-way repeated-measure ANOVA testing the effect of block (pre-a30-b30-c30-a45-b45-c45-post D0/0), direction (left hemi-field vs right hemi-field) and group (right-handed and left-handed) on the saccadic gain change yielded a significant effect of block ($F(7, 15)=68.19, p<.001$). This effect corresponds to the gradual increase of saccade gain over subsequent adaptation blocks, relative to the baseline (pre-adaptation). The change of saccadic gain reached $13 \pm 2\%$ (leftward VS) and $12 \pm 2\%$ (rightward VS) in the left-handed group and $10 \pm 1\%$ (leftward VS) and $13 \pm 1\%$ (rightward VS) in the right-handed group. However, despite the late increase of leftward saccades gain seen in the right-handed group (Figure 3B), the ANOVA did not reveal any effect of group ($F(1, 22)=0.02, p=0.90$) and direction $F(1, 22)=0.07, p=0.78$) nor any interaction (all $ps > 0.12$).

Thus, the previous analyses did not reveal any effect of manual preference. A recent study has provided evidence that some saccade parameters (amplitude, velocity) can depend on the ocular dominance, rather than on the hand preference (Vergilino-Perez, et al 2012). To test this hypothesis, we performed an analysis after pooling right-handed and left-handed subjects together. The sub-group of 7 subjects with a left with a left eye dominance (see Methods) was compared to a sub-group of 7 subjects selected randomly among the 17 subjects with a right eye

dominance. Saccadic gain change was submitted to a three-way repeated-measure ANOVA testing the effect of block (pre-a30-b30-c30-a45-b45-c45-post D0/0), direction (left hemi-field vs right hemi-field) and sub-group (right-eye dominant vs left-eye dominant). The result showed a significant effect of block ($F(7, 84)=40.11, p<.001$), but no effect of direction ($F(1, 12)=2.29, p=0.16$) or sub-group ($F(1, 12)=0.006, p=0.93$), nor any interaction (all $p>0.32$).

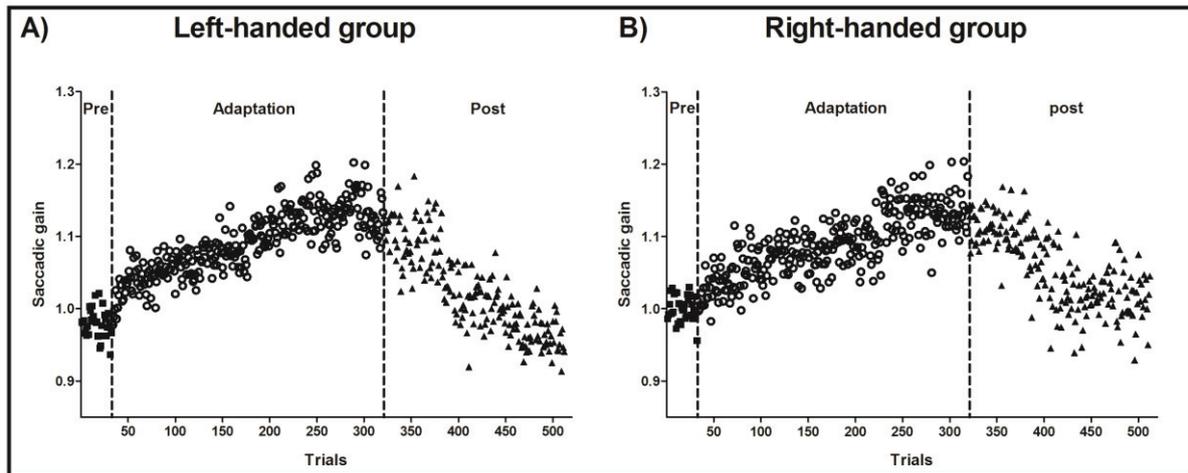


Figure 2. Time course of saccadic gain over experimental phases in the left-handed group (A) and right-handed group (B). Each symbol corresponds to the mean saccadic gain across all subjects (y-axis) plotted as a function of trial number (x-axis); leftward and rightward saccades were plotted together. Black squares (■) represent the 32 trials of preadaptation phase, white circles (○) the 288 trials of the adaptation phase and black triangles (▲) the post-adaptation phases (D0 to D19).

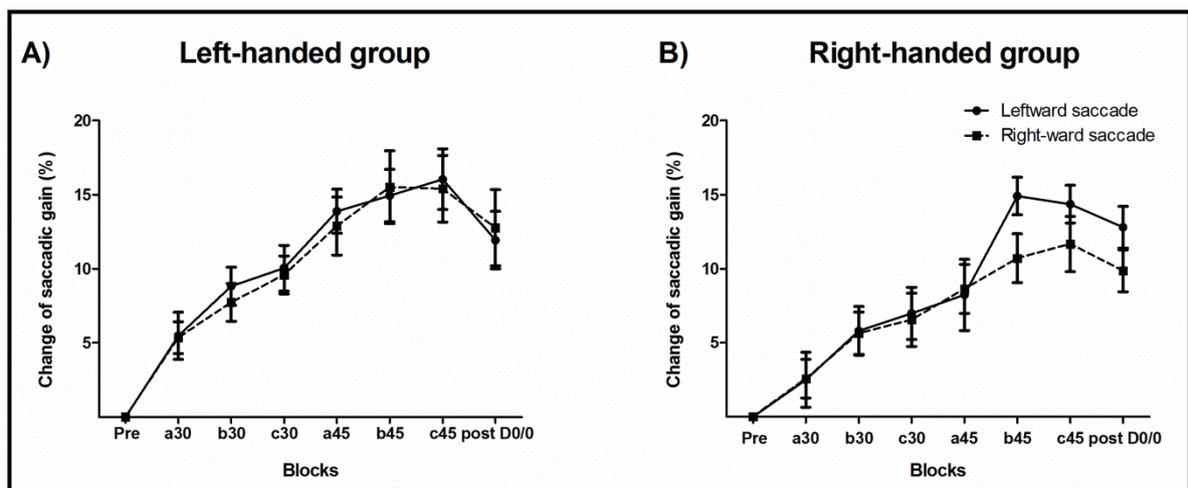


Figure 3. Saccadic gain change as a function of trial blocks in the left-handed group (A) and right-handed group (B). The blocks are: pre-adaptation (pre), adaptation phases with an intra-saccadic step of 30% (a30-b30-c30) or of 40 % (a45-b45-c45) of the initial target eccentricity ($\pm 8^\circ$) and immediate post-adaptation phase (post D0/0). Leftward saccades (black line) and rightward saccades (dashed line) are plotted for each group. Positive values

indicate increases of gain relative to pre. Errors bars are SD. Post hoc Fisher's LSD tests reveal that all gain changes are significantly different relative to preadaptation (all $P < 0.05$).

Retention of adaptation

After reporting that the increase of saccade gain is similar for the left-handed and right-handed groups, we focus now on the duration of these adaptive changes over successive days. We first checked in each subject and separately for both directions, whether the gain changed significantly in post-adaptation (post D0/0) relative to the pre-adaptation (pre-) (paired t-tests, $P < 0.05$). Figure 4 presents the mean values and statistical significance of gain changes of leftward and rightward saccades for the left-handed (Figure 4A) and right-handed groups (Figure 4B). The following data were excluded from further analyses because the gain change failed to reach significance: subjects S1 and S6 for leftward saccades, S10 and S11 for rightward saccades (left-handed group) and subjects SK and SN for rightward saccades and SC for leftward saccades (right-handed group). The new grand means of gain change after these data were excluded (Figure 4: 'mean2') reached $14 \pm 1\%$ and $15 \pm 3\%$ (respectively for leftward and rightward saccades) in the left-handed group and $14 \pm 1\%$ and $11 \pm 1\%$ in the right-handed group.

We then calculated the percentage of retention during the different post-adaptation phases (see Materials and Methods). Figure 5 indicates the progressive decrease of percentage of retention as a function of post-adaptation phases over several days until its disappearance. On day0 after a 5 min pause following the adaptation phase (post D0/5), there was a significant retention for leftward and rightward saccades in both left-handed and right-handed groups [one sample t-test comparisons with zero for leftward saccades: $t(8) = 5.18$, $P < 0.001$, $t(8) = 7.21$, $P < 0.001$; one sample t-tests for rightward saccades: $t(8) = 4.55$, $P < 0.001$, $t(8) = 6.81$, $P < 0.001$ respectively]. On day1 (D1), and in both groups, a significant level of adaptation retention persisted only for leftward saccades [$t(8) = 2.95$, $P < 0.05$, $t(8) = 2.20$, $P < 0.05$, respectively], but not for rightward saccades.

Then, using the same approach as for the adaptation phase, we intended to analyze the effect of eye dominance on the retention independently of the manual preference. However, as the data of 3 left eye dominant subjects (SK, SL and S10) were excluded because of lack of significant adaptation, the number of remaining subjects (4) with left eye dominance did not allow us to perform this analysis of the effect of ocular dominance.

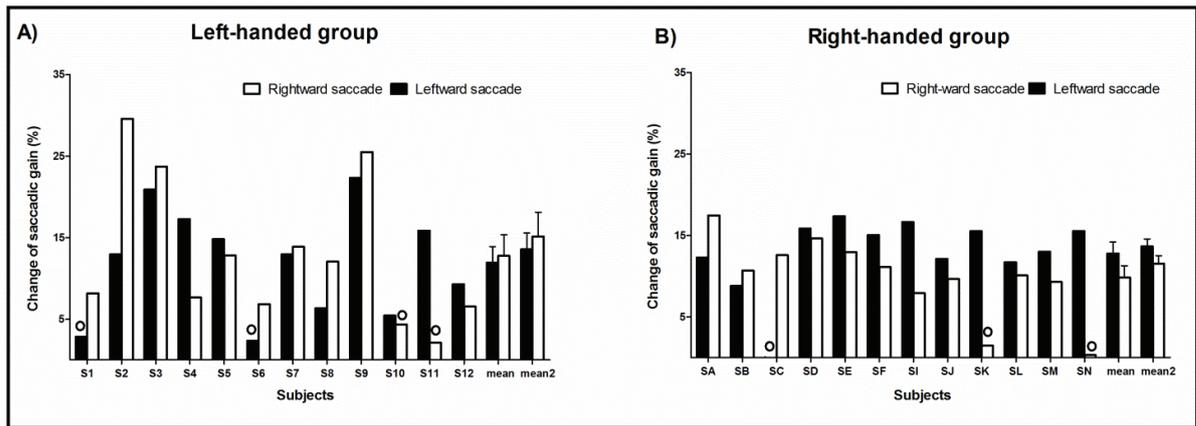


Figure 4. Gain changes in the post-adaptation phase (post) relative to the baseline (pre) for the left-handed group (A) and right-handed group (B). Positive values indicate an increase of the gain. Leftward and rightward saccadic gain changes are presented with black bars and white bars respectively. For each subject and saccade direction the gain change is significant relative to zero (unpaired t-test, $P < 0.05$) except for the ones indicated by the symbol \circ above the bar. At the group level the average of gain change is calculated over all subjects (mean) or after exclusion of non-significantly adapted subjects (mean 2): in both cases the mean gain change differs significantly from zero (all $p < 0.001$).

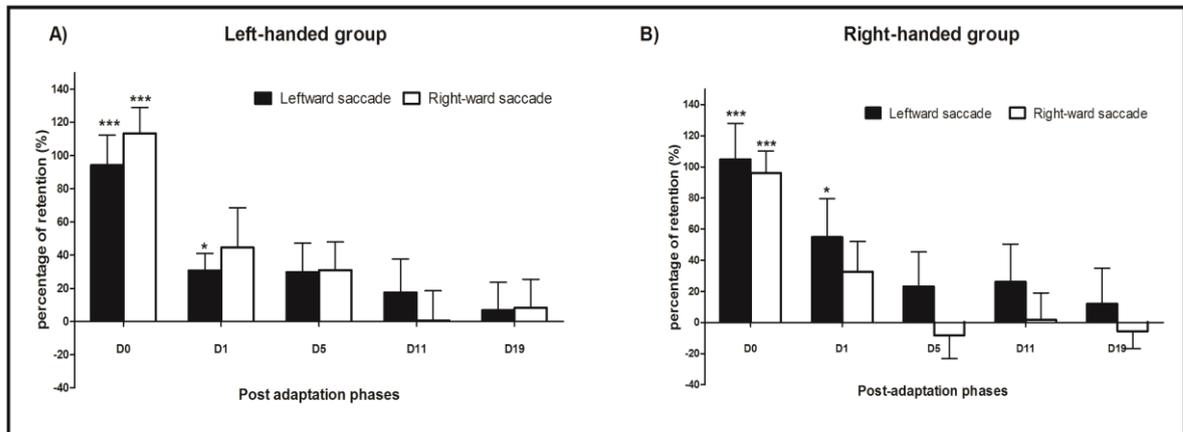


Figure 5. Percentage of adaptation retention in the post-adaptation phases. The percentage of retention relative to the first post-adaptation phase (post D0/0) was calculated on day 0 five minutes later (D0), and then on days 1 (D1), 5 (D5), 11 (D11) and 19 (D19). Leftward saccades (black bars) and rightward saccades (white bars) are shown for the left-handed group (left panel) and the right-handed group (right panel). Error bars, SD. Statistically significant differences of percentage of retention compared to 0 (one-sample t-tests) are indicated by * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$), and *** ($P < 0.001$).

Discussion

The aim of the present study was to test the retention over days or weeks of the forward adaptation of voluntary saccades and determine whether there is an effect of manual preference and saccade direction on adaptation and/or retention. Our main results disclosed that there is no effect of handedness on the saccadic gain time-course during the adaptation and retention phases. Moreover, in both groups the retention of adaptation is longer for leftward (until day1) than for rightward saccades (until D0/5).

We induced an adaptive increase of voluntary saccades amplitude by systematically shifting the target in the same direction as the saccade. Several studies have reported that this forward adaptation is slower and more difficult to induce than the adaptive gain decrease (backward adaptation) (Bahcall and Kowler, 2000; Deubel et al., 1986; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouillères et al., 2009; Pélisson et al., 2010; Straube et al., 1997). This difference between the two kinds of adaptation is often explained by the peculiarity of the oculomotor system to generate hypometric primary saccades (Henson, 1978). However, recent works suggest that the backward adaptation may act by adjusting the online control of saccades, while gain increase adaptation can be more likely explained by a remapping of target position (Alahyane and Pélisson, 2005; Ethier et al., 2008a; Panouillères et al., 2009; Straube and Deubel, 1995). The results of the present study showed a gain increase adaptation which was significant and reached the same level in the left-handed and right handed groups, as well as for leftward and rightward saccades. These results adhere to the symmetrical adaptation model for leftward and rightward saccade (Deubel et al., 1986; Panouillères et al., 2009; Straube et al., 1997). Likewise, these results lead us to propose that the mechanisms of adaptation in right-handed groups and left-handed groups are similar. A recent study conducted by (Vergilino-Perez et al., 2012) revealed another type of saccadic performance asymmetry and proposed that saccades directed to the ipsilateral side relative to the dominant eye have larger amplitudes and faster peak velocities. Thus ocular dominance can be a crucial factor to explain the effect of left-right asymmetry. However, in our study we did not find any effect of ocular dominance on the leftward or rightward saccadic adaptation. In addition, because this was initially beyond the scope of our study, we have not recruited enough left eye dominant subjects to thoroughly distinguish any potential effect of ocular dominance from effect of manual preference.

One of the most important goals of saccadic adaptation is to maintain the accuracy of eye movements as long as possible. Here we investigate whether short term saccadic adaptation induced with a hundred of double-step target trials can be retained over the long term. Our results showed that the retention of forward adaptation of voluntary saccades, whether for

leftward or rightward saccades or for left-handed or right-handed subjects, never lasted more than 24h. This duration of retention is shorter than that of backward adaptation of reactive saccades (Alahyane and Pélisson, 2005). It has been suggested that saccadic adaptation is supported by two distinct processes with different time-courses and retention durations, a fast adaptive process with a short retention and a slower process that retains longer (Chen-Harris et al., 2008; Ethier et al., 2008b). Thus the amount of retention may be related to the contribution of the slow adaptive process relative to the fast process. In addition, we found that, for both left-handed and right-handed subjects, adaptation persists longer for leftward (until day1) than for rightward saccades (until 5 min). Alahyane & Pélisson (2005) found the same effect of direction on retention duration but in addition, they disclosed an asymmetry of adaptation itself: both adaptation and retention were stronger for leftward than for rightward saccades. We can hypothesize that these two effects in this previous study are linked. In contrast, this hypothesis is not valid in our case as the asymmetry of retention in favor of the leftward direction was not accompanied by a corresponding difference of adaptation rate. A possible explanation of the faster decay of rightward saccades than leftward saccades is that the subjects may perform more rightward saccades as compared to leftward saccades (while reading, writing ...) during the days separating the different post phases. To confirm this hypothesis we could test subjects who read and write from right to left.

Moreover, specific environmental context have a crucial role to maintain the adaptation for the long term. In the previous study of Alahyane et al (2005) subjects performed the experiment in a dark room in front of concave spherical board containing red light emitting diodes. In contrast in our study, subjects performed all experimental sessions in a dimly lit room in front of a computer screen. So, in our study the context of the experiment is closer to our daily environment than that was used in the study. Another study of (Wang et al., 2012) tested saccadic adaptation task in a dark environment. Their results showed that saccade gain remained at the post level 24-72h after saccadic adaptation and this effect could still be found 2 months later for three other subjects. So the context of experimental study that is different from the everyday environment is adequate to help adaptation to persist. Moreover, the type of saccade also is contributing in retention process. So, every day we continuously perform numerous voluntary saccades in a rich and changing visual environment, often combined with movements of the head and other type of eye movements (Tian et al., 2009) which can influence adaptation and consolidation on motor learning.

In conclusion, the shorter retention of adaptation found in the present study as compared to that reported for backward adaptation of reactive saccades (Alahyane and Pélisson, 2005) may be due to the different neuronal substrates of adaptation for different types of saccade (reactive vs voluntary and also the environmental context).

Bibliography

- Abel, L.A, Schmidt, D, Dell'Osso, L.F, and Daroff, R.B (1978). Saccadic system plasticity in humans. *Ann. Neurol.* 4, 313–318.
- Alahyane, N., and Pélisson, D. (2005). Long-lasting modifications of saccadic eye movements following adaptation induced in the double-step target paradigm. *Learn. Mem.* 12, 433–443.
- Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J., and Pélisson, D. (2007). Oculomotor plasticity : Are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate ? *Brain Res.* 1135, 107–121.
- Alahyane, N., Fonteille, V., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Pelisson, D., and Tilikete, C. (2008). Separate Neural Substrates in the Human Cerebellum for Sensory-motor Adaptation of Reactive and of Scanning Voluntary Saccades. *Cerebellum* 7, 595–601.
- Bahcall, D.O., and Kowler, E. (2000). The control of saccadic adaptation : implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res.* 40, 2779–2796.
- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., and Thier, P. (1999). Saccadic Dysmetria and Adaptation after Lesions of the Cerebellar Cortex. *J. Neurosci.* 19, 10931–10939.
- Chen-Harris, H., Joiner, W.M., Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008). Adaptive control of saccades via internal feedback. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 2804–2813.
- Deubel, H. (1995). Separate Adaptive Mechanisms for the Control of Reactive and Volitional Saccadic Eye Movements. *Vision Res.* 35, 3529–3540.
- Deubel, H., Wolf, W., and Hauske, G. (1986). Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum. Neurobiology* 5, 245–253.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008b). Spontaneous Recovery of Motor Memory During Saccade Adaptation. *J. Neurophysiol.* 99, 2577–2583.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008a). Changes in Control of Saccades during Gain Adaptation. *J. Neurosci.* 28, 13929–13937.
- Golla, H., Tziridis, K., Haarmeier, T., Catz, N., Barash, S., and Thier, P. (2008). Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur. J. Neurosci.* 27, 132–144.

- Henson, D.B. (1978). Corrective saccades: Effects of alerting visual feedback. *Vision Res.* *43*, 63–67.
- Hernandez, T.D., Levitan, C.A., Banks, M.S., and Schor, C.M. (2008). How does saccade adaptation affect visual perception? *J. Vis.* *8*, 1–16.
- Hopp, J.J., and Fuchs, A.F. (2004). The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog. Neurobiol.* *72*, 27–53.
- Ito, M. (2006). Cerebellar circuitry as a neuronal machine. *Prog. Neurobiol.* *78*, 272–303.
- Iwamoto, Y., and Kaku, Y. (2010). Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp. Brain Res.* *204*, 145–162.
- Joiner, W.M., and Smith, M. a (2008). Long-term retention explained by a model of short-term learning in the adaptive control of reaching. *J. Neurophysiol.* *100*, 2948–2955.
- Kommerell, y. G., Olivier, D., and Theopold, H. (1976). Adaptive programming of phasic and tonic components in saccadic eye movements. Investigations in patients with abducens pals. *Invest. Ophthalmol.* *15*, 657–660.
- Krakauer, J.W., and Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci.* *29*, 58–64.
- McLaughlin, S.C. (1967). parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* *2*, 359–362.
- Miller, J.M., Anstis, T., and Templeton, W.B. (1981). Saccadic plasticity: Parametric adaptive control by retinal feedback. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* *7*, 356–366.
- Noto, C.T., Watanabe, S., and Fuchs, a F. (1999). Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *J. Neurophysiol.* *81*, 2798–2813.
- Optican, L.M., and Robinson, D.A. (1980). Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J. Neurophysiol.* *44*, 1058–1076.
- Panouillères, M., Weiss, T., Urquizar, C., Salemme, R., Munoz, D.P., and Péllisson, D. (2009a). Behavioral Evidence of Separate Adaptation Mechanisms Controlling Saccade Amplitude Lengthening and Shortening. *J. Neurophysiol.* *101*, 1550–1559.
- Panouillères, M., Weiss, T., Urquizar, C., Salemme, R., Munoz, D.P., and Péllisson, D. (2009b). Behavioral Evidence of Separate Adaptation Mechanisms Controlling Saccade Amplitude Lengthening and Shortening. *J. Neurophysiol.* *101*, 1550–1559.
- Panouillères, M., Habchi, O., Gerardin, P., Salemme, R., Urquizar, C., Farnè, A., and Péllisson, D. (2014). A role for the Parietal Cortex in Sensorimotor Adaptation of Saccades. *Cereb. Cortex* *24*, 304–3014.
- Péllisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., and Tilikete, C. (2010a). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *34*, 1103–1120.

- Péllisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., and Tilikete, C. (2010b). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *34*, 1103–1120.
- Robinson, F.R., Fuchs, A.F., and Noto, C.T. (2002). Cerebellar Influences on Saccade Plasticity. *Ann. Neurol.* *956*, 155–163.
- Robinson, F.R., Soetedjo, R., and Noto, C. (2006). Distinct short-term and long-term adaptation to reduce saccade size in monkey. *J. Neurophysiol.* *96*, 1030–1041.
- Scheidt, R.A., Reinkensmeyer, D.J., Conditt, M.A., Rymer, W.Z., Mussa-ivaldi, F.A., Berniker, M., Franklin, D.W., Flanagan, J.R., Wolpert, D.M., and Kording, K. (2000). Persistence of Motor Adaptation During Constrained , Multi-Joint , Arm Movements Persistence of Motor Adaptation During Constrained , Multi-Joint , Arm Movements. 853–862.
- Seeberger, T., Noto, C., and Robinson, F. (2002). Non-visual information does not drive saccade gain adaptation in monkeys. *Brain Res.* *956*, 374–379.
- Shadmehr, R. (1997). Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. *Science* *277*, 821–825.
- Shadmehr, R., and Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 409–419.
- Straube, A., and Deubel, H. (1995). Rapid Gain Adaptation Affects the Dynamics of Saccadic Eye Movements in Humans. *Vision Res.* *35*, 3451–3458.
- Straube, A., Fuchs, A.F., Usher, S., and Robinson, F.R. (1997). Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J. Neurophysiol.* *77*, 874–895.
- Takagi, M., Zee, D.S., and Tamargo, R.J. (1998). Effects of Lesions of the Oculomotor Vermis on Eye Movements in Primate : Saccades. *J. Neurophysiol.* *80*, 1911–1931.
- Tian, J., Ethier, V., Shadmehr, R., Fujita, M., and Zee, D.S. (2009). Some perspectives on saccade adaptation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1164*, 166–172.
- Wang, J., Xia, R., Zhang, M., and Pan, Y. (2012). Long term retention of saccadic adaptation is induced by a dark environmental context. *Brain Res.* 1–10.

(1)The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory

Discussion générale

Ce travail de thèse a permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur l'adaptation saccadique. L'objectif de ces travaux était double : d'une part, montrer les effets de l'adaptation des saccades sur l'attention visuo-spatiale et, d'autre part, comprendre les caractéristiques de la rétention de l'adaptation saccadique ainsi que l'effet de la latéralité manuelle sur l'adaptation et la rétention.

Le premier objectif a fait l'objet de deux études : l'une comportementale et l'autre recourant à la stimulation magnétique transcrânienne. Le deuxième objectif a, quant à lui, donné lieu à une étude comportementale.

Cette discussion générale sera organisée en deux parties. La première partie sera consacrée à une synthèse générale des résultats des trois études et à une présentation critique des principales conclusions. La seconde partie présentera les différentes perspectives envisagées.

Partie I : Synthèse et discussion des principaux résultats

Dans un premier temps, nous allons présenter les principaux résultats de notre première étude comportementale dans laquelle nous avons testé l'hypothèse d'un effet de l'adaptation des saccades réactives et volontaires en diminution d'amplitude sur l'attention exogène implicite. Puis, nous allons présenter les résultats obtenus de la deuxième étude, dans laquelle nous avons utilisé la TMS dans le but d'explorer le rôle de la jonction temporo-pariétale droite (rTPJ) dans l'adaptation des saccades réactives et dans le couplage entre adaptation saccadique et attention visuo-spatiale. Enfin, nous allons présenter les principaux résultats de la troisième étude comportementale concernant les caractéristiques de l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude et sa rétention, ainsi que l'effet de la latéralité manuelle sur l'adaptation et la rétention.

Article I : Effet de l'adaptation saccadique en diminution d'amplitude sur l'attention visuo-spatiale

Au cours de la première étude comportementale, nous avons évalué l'effet de l'adaptation des saccades réactives (SR) et volontaires (SV), induite par le paradigme du double saut de Mc Laughlin (1967), sur l'attention exogène implicite (sans bouger les yeux) testée dans une tâche de détection simple et de discrimination spatiale. Cette étude comporte deux expériences. Dans

la première expérience, 8 groupes de sujets ont été testé. La tâche de détection été passée avant et après une adaptation des SR ou SV dirigées vers la gauche ou vers la droite ou bien avant ou après exécution des saccades SR ou SV dirigée vers la gauche ou vers la droite.

Les principaux résultats de la première expérience.

1) L'adaptation des saccades réactives vers la gauche en diminution d'amplitude augmente la performance des temps de réaction de détection, c'est-à-dire que les sujets deviennent plus rapides dans la tâche de détection après l'adaptation des SR dirigées vers la gauche mais cette amélioration de performance n'est pas observée après l'adaptation des SR vers la droite.

2) L'adaptation des SV vers la gauche comme vers la droite, ne montrent aucun effet sur les temps de réaction dans une tâche de détection.

Les principaux résultats de la deuxième expérience

Les résultats de la première expérience nous ont conduit à tester l'effet de ce même type d'adaptation des SR en diminution d'amplitude sur l'attention exogène implicite en utilisant une tâche de discrimination spatiale. Durant la tâche de discrimination, nous demandions aux sujets d'appuyer avec leur main dominante en utilisant le majeur à l'apparition des cibles à droite et l'index en réponse aux cibles à gauche. Une amélioration d'attention exogène implicite a été observée. Les résultats de cette expérience confirment l'amélioration de la performance en terme de temps de réaction en discrimination dans l'hémi-champ adapté.

Les résultats de cette étude fournissent une preuve en faveur du rôle de l'adaptation des saccades réactives vers la gauche dans le déploiement de l'attention exogène implicite.

Modèle neurophysiologique : lien fonctionnel entre l'adaptation des saccades réactives et l'attention exogène

Le système attentionnel qui est recruté lors de la détection de stimuli saillants, inattendus et pertinents dans l'environnement correspond à **un réseau fronto-pariétal ventral**, qui est en grande partie latéralisé dans l'hémisphère droit et qui comprend : **la jonction temporo-pariétale TPJ** [partie postérieure du sillon supérieur temporal (STS), le gyrus supérieur temporal (STG) et la partie ventrale du gyrus supramarginal (SMG)] et **la partie ventrale du cortex frontal (VFC)** [partie médiane du gyrus frontal (MFG), gyrus frontal inférieur (IFG), opercule frontal et insula

antérieure]. Ce réseau ventral est un système d'alerte qui détecte ces stimuli tandis que la localisation précise de ces stimuli dépend du réseau dorsal IPS-FEF (Corbetta et al., 2008).

En outre, l'adaptation des SR vers la gauche active des structures de l'hémisphère droit controlatéral notamment la TPJ (Gerardin et al., 2012). En se basant sur ces données de la littérature, nous avons proposé un **modèle neurophysiologique** dans lequel nous expliquons ce lien fonctionnel entre l'adaptation des saccades réactives et l'attention exogène. Ce modèle suggère que le système d'attention exogène est activé par l'adaptation des SR en raison des substrats neuronaux que ces deux systèmes partagent. Parmi ces substrats cérébraux communs, la TPJ droite pourrait jouer un rôle primordial dans ce couplage entre adaptation des SR et attention exogène. Nous pensons que le couplage passe donc par une modification de l'activité de base ou de l'excitabilité de la TPJ par l'adaptation (ce qui augmenterait la vitesse de traitement de ce système d'alerte et donc diminuerait les temps de détection/discrimination spatiale). Nous supposons que cette activation de la TPJ pourrait être, soit directement liée à l'adaptation (c'est-à-dire au changement de gain des saccades), soit au traitement des signaux d'erreur présentés lors de la phase d'adaptation. Nos résultats montrant une absence de corrélation entre le taux d'adaptation et index de performance de détection favorisent plutôt la seconde possibilité.

Notre modèle explique aussi l'absence d'effet sur l'attention exogène dans le cas de l'adaptation des SV. En effet, cette dernière implique plutôt un réseau pariétal dorsal, centré sur le sillon intra-pariétal (Gerardin et al., 2012; Panouillères et al., 2014). Or, ce réseau pariétal dorsal est aussi impliqué dans l'attention, mais préférentiellement dans sa modalité endogène.

Nature du lien entre l'adaptation saccadique et l'attention visuo-spatiale

Dans l'introduction de ce travail de thèse, nous avons abordé les différentes études qui ont porté sur le lien entre adaptation et attention. La principale question abordée par les études menées sur les liens existants entre les mouvements oculaires et l'attention, portait sur la nature de l'étape à laquelle l'attention exogène interagit avec la production des saccades : étape sensorielle ou motrice? Et c'est pour cette raison que le paradigme d'adaptation des saccades a été utilisé comme outil pour dissocier l'emplacement de la cible visuelle (étape sensorielle) et la position de l'arrivée de l'œil à la fin de la saccade (étape motrice). Contrairement aux études précédentes (Collins and Doré-Mazars, 2006; Collins et al., 2010; Ditterich et al., 2000; Khan et al., 2010), notre étude montre que l'amélioration de la performance de détection ne se limite pas

à l'emplacement correspondant à la position de la cible adaptée mais est au contraire indépendante de l'excentricité de la cible.

Article II : Etude du rôle de la jonction temporo-pariétale droite (rTPJ) dans l'adaptation des saccades réactives et dans le couplage entre adaptation saccadique et attention visuo-spatiale

Dans cette étude nous avons utilisé la TMS afin d'explorer le rôle joué par la TPJ droite (rTPJ) dans l'adaptation des saccades réactives. En se basant sur notre modèle neurophysiologique nous prédisions que la stimulation de la rTPJ pendant l'adaptation des saccades réactives allait interférer avec le mécanisme normal de l'adaptation et/ou allait influencer le couplage adaptation–attention. Si cette hypothèse était confirmée, on s'attendait à ce que la stimulation de la rTPJ diminue voire supprime de l'amélioration de la performance de l'attention exogène après adaptation des SR.

Les principaux résultats

Contrairement à nos prédictions les résultats ont montré :

1) Une tendance à une meilleure adaptation saccadique quand la stimulation TMS est appliquée 60 ms après la détection de la saccade. Cette tendance est plus marquée lors des deux premiers blocs d'adaptation. Dans l'étude de (Ethier et al., 2008b), les auteurs ont proposé que l'adaptation soit prise en charge par deux processus distincts : **un processus rapide** et **un processus lent**. Cela suggérerait que la TMS sur la TPJ droite pourrait avoir un effet facilitateur sur l'adaptation des SR et, en particulier sur la composante rapide de l'adaptation saccadique, puisque la tendance est plus marquée pour les 2 premiers blocs d'adaptation. Cependant, cette tendance n'est pas confirmée statistiquement. Il semblerait ainsi utile d'envisager une session contrôle (*sham*, TMS sur le vertex) qui pourrait peut-être faire ressortir l'effet de la TMS à 60 ms. Ce choix d'une 5^e session de stimulation *sham* n'a pas été fait, d'une part parce-que cela aurait alourdi davantage le protocole pour les sujets (une session avec 144 stimulation TMS supplémentaires) et, d'autre part, guidés par les timings de TMS utilisés dans notre étude précédente sur le sillon intra-pariétal (30, 60, 90 ms) (Panouillères et al., 2014), nous avons choisi d'utiliser comme session contrôle la session 120 ms (les contrôles basés sur un timing différent des autres sessions étant considérés comme plus pertinents que les contrôles *sham*).

2) Un effet de l'ordre des sessions sur le gain saccadique en pré-adaptation (*baseline*) et sur le changement du gain des saccades vers la gauche. Ce résultat suggère qu'une partie de l'adaptation des SR est maintenue d'une session à l'autre, même s'il y avait un intervalle d'au moins une semaine entre deux sessions successives. Le choix de cet intervalle a été fait sur la base de l'étude de Alahyane et al. (2005) qui montre que l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives n'a plus d'effet statistiquement significatif au-delà de 5 jours. Le taux élevé de rétention que nous avons observé d'une session à une autre nous conduit donc à proposer que la stimulation de la TPJ a eu un effet activateur sur le processus de rétention. Ce résultat est d'autant plus intrigant si on cherche à l'interpréter en relation avec les deux processus distincts qui semblent contribuer à l'adaptation à court terme (plusieurs minutes) : un processus d'adaptation rapide qui est très sensible aux signaux d'erreur mais qui a une faible rétention, et un processus adaptatif plus lent qui a une mauvaise sensibilité aux signaux d'erreur mais qui montre une rétention plus robuste (Ethier et al., 2008b; Kojima et al., 2004; Xu-Wilson et al., 2009). En effet, d'après la tendance discutée dans le paragraphe précédent, la TMS semble avoir un effet facilitateur de la composante rapide de l'adaptation (au moins au timing de 60 ms). Par conséquent, elle devrait soit ne pas modifier la rétention, soit même la réduire, mais en aucun cas la favoriser. Une interprétation possible est proposée plus loin.

3) Aucun effet de l'adaptation des SR sur la performance attentionnelle (temps de réaction de détection) n'a été observé, quelque soit l'hémi-champ (adapté ou non adapté). De plus, cette absence d'effet est observée indépendamment du timing de la TMS appliquée à la rTPJ.

4) Un effet d'ordre a été observé sur la performance de détection. Les sujets sont plus lents à répondre lors de la phase attentionnelle de pré-adaptation de la première session, mais leur temps de réaction diminue dans le post-adaptation de cette première session. Cependant, ce dernier reste stable au cours des 7 sessions restantes (60, 90, 120 ms) en pré- et post-adaptation.

Interprétations des résultats

Selon notre modèle, le fait que la stimulation ait boosté l'adaptation quand la TMS était appliquée à 60 ms devrait s'accompagner d'une meilleure performance des temps de réaction après l'adaptation. Nous proposons deux interprétations qui peuvent expliquer nos résultats:

Interprétation 1: La stimulation TMS est globalement inefficace. En effet, la TMS était appliquée en utilisant les données d'IRM anatomiques et non fonctionnelles des sujets et, au vue de la variabilité inter-individuelle des coordonnées anatomiques de la rTPJ, la TMS n'a peut-être

pas été appliquée systématiquement en regard de la TPJ chez tous les sujets. Deux autres raisons non exclusives de cette hypothétique inefficacité de la TMS sont que le timing de stimulation n'était pas adéquat et/que l'intensité de stimulation n'est pas assez élevée.

Interprétation 2 : La stimulation TMS a eu deux effets antagonistes sur les temps de réaction de détection de cibles présentées à gauche (hémi-champ contralatéral) : un effet **inhibiteur** directement par le biais du rôle de la TPJ dans l'attention exogène et un effet **facilitateur** indirectement par le biais du rôle de la TPJ dans l'adaptation, ce dernier sera développé dans le paragraphe suivant. Selon cette hypothèse, la TMS appliquée sur la TPJ interfère avec le processus de l'attention, ce qui contribue donc à accroître les temps de détection des sujets deviennent plus long en post-adaptation. Cependant, l'effet activateur sur l'adaptation de la TMS devrait, selon les résultats de notre première étude comportementale, conduire à une amélioration accrue des temps de réaction après l'adaptation des SR. Cet effet facilitateur de l'adaptation sur les temps de réaction serait annulé par l'effet ralentisseur de la TMS sur l'attention. Cependant, nous savons aussi que la rTPJ est activée par l'apparition de stimuli soudains dans notre hémichamp soit à droite, soit à gauche (cf. Introduction). Dans ce cas, l'effet ralentisseur de la TMS sur l'attention devrait se produire dans les deux hémichamps tandis que l'effet facilitateur de la TMS sur l'adaptation des saccades devrait être limité à l'hémichamp gauche. Ainsi, contrairement à nos résultats, nous devrions observer à droite un temps de réaction plus lent en post qu'en pré-adaptation.

En ce qui concerne la rétention, l'effet facilitateur de l'adaptation, qui pour rappel n'est qu'une tendance n'atteignant pas la significativité statistique, est spécifique à la composante rapide. Selon l'hypothèse de Ethier et al. (2008), la stimulation de la composante rapide induit une faible rétention. Cependant, nous avons trouvé un effet de l'ordre des sessions sur la rétention de l'adaptation d'une session à l'autre. Cela suggère que la TMS a un effet facilitateur à la fois sur la composante rapide et sur la composante lente.

Nous avons essayé de proposer différentes interprétations pour expliquer nos résultats. Mais il faut reconnaître qu'à ce stade, il est très difficile de répondre catégoriquement à notre principal objectif et de confirmer notre modèle de départ. Pour cela nous suggérons qu'une session contrôle et un nombre accru de participants seraient nécessaires.

Article III : Rétention de l'adaptation des saccades volontaires en augmentation d'amplitude et effet de la latéralité manuelle

Sachant que, comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, l'adaptation saccadique est un mécanisme qui pourrait être stimulé dans un objectif de rééducation, il est primordial de mieux comprendre les processus lents de l'adaptation et leur potentiel de mémorisation à long-terme.

Dans ce contexte, comme le reste de notre travail de thèse a permis de démontrer que c'est l'adaptation des saccades réactives qui permet d'améliorer l'attention exogène, il aurait été plus logique d'étudier les caractéristiques et la rétention de l'adaptation en diminution d'amplitude des saccades réactives. Cependant, cette étude a déjà été réalisée en 2005 par Alahyane et al. D'autre part, les saccades volontaires que nous avons choisi d'étudier sont largement prédominantes dans la vie de tous les jours, par rapport aux saccades réactives. L'adaptation en augmentation d'amplitude est aussi plus pertinente dans le cadre du développement de procédures de rééducation, puisque les perturbations -physiologique ou pathologique- du système oculomoteur qui peuvent survenir dans les conditions réelles rendent le système saccadique hypométrique, et non hypermétrique.

Les principaux résultats

1) Aucun effet de la latéralité manuelle sur les processus d'adaptation saccadique et la rétention.

Dans cette étude nous avons testé l'effet de la latéralité manuelle sur l'adaptation saccadique suite aux résultats de Alahyane et al. (2005) qui montrent une meilleure adaptation et une meilleure rétention des saccades dirigées vers la gauche pour des sujets droitiers. Notre objectif était de déterminer si cette asymétrie de l'adaptation est due à la spécialisation hémisphérique, comme le suggèrent ces auteurs dans leur article. De plus, dans notre premier article nous avons confirmé l'existence d'un couplage entre l'adaptation et l'attention. De plus, nous savons qu'il existe aussi une spécialisation hémisphérique pour le contrôle de l'attention, nous avons donc cherché à savoir si cette spécialisation a des conséquences dans l'adaptation. Nos résultats ne montrent aucun effet de la latéralité manuelle sur l'adaptation, nous trouvons les mêmes taux d'adaptation des saccades volontaires dirigées vers la gauche et la droite pour les sujets gauchers et droitiers. Les résultats montrent aussi qu'il n'existe pas d'effet de la latéralité manuelle sur la rétention. L'adaptation des SV vers la gauche persiste jusqu'à 1 jour alors que celle des SV

adaptées vers la droite reste significative seulement jusqu'au post D0/5 c'est-à-dire 5 mn après le premier bloc post qui suit immédiatement l'adaptation.

2) L'adaptation des SV vers la gauche persiste jusqu'au jour 1 pour les gauchers et les droitiers. Alors que l'adaptation des SV vers la droite reste significative seulement jusqu'au post D0/5 c'est-à-dire 5 mn après le premier bloc post qui suit immédiatement l'adaptation.

Interprétations des résultats

Deux interprétations peuvent expliquer pourquoi les SV étudiées dans cette étude montrent une durée de rétention sensiblement plus courte (24 heures maximum) que l'adaptation en diminution d'amplitude des SR (5 jours, Alahyane et Pélisson 2005).

Interprétation 1 : Nous avons rappelé, dans l'introduction de cette thèse, que l'adaptation saccadique repose sur au moins deux processus différents : un processus rapide qui apprend beaucoup des erreurs mais qui retient peu de cet apprentissage, et un processus lent qui apprend peu des erreurs mais qui possède une forte capacité de rétention. La faible durée de rétention observée dans notre étude peut être simplement due à l'implication préférentielle de la composante rapide de l'adaptation. Mais cette hypothèse prévoit aussi que le taux de rétention mesuré immédiatement après l'adaptation (post D0/0) soit très faible, ce qui n'a pas été observé.

Interprétation 2 : Les saccades volontaires faites pendant l'étude sont du même type que celles utilisées entre les sessions dans la vie quotidienne (le contexte dans lequel se fait les expérimentations est le plus proche de celui de la vie quotidienne). En effet, les sujets font une session d'adaptation des SV puis reviennent à plusieurs reprises pour vérifier leur rétention (J1,J5,J11,J19). Nous sommes conscient que les participants continuent à explorer leur environnement (pour lire, écrire,....) et cela en réalisant principalement les saccades volontaires. Nous pouvons penser que cela contribue à la perte de l'adaptation des SV plus rapidement que l'adaptation des SR qui sont moins utilisées. La rétention plus longue de l'adaptation pour les saccades vers la gauche que pour celles vers la droite est peut-être due au fait que la majorité des saccades oculaires réalisées entre les sessions expérimentales sont dirigées de la gauche vers la droite (lecture, écriture,), contribuant ainsi à une plus forte désadaptation des saccades vers la droite.

Partie II Perspectives

L'ensemble des résultats que nous avons pu obtenir durant cette thèse s'articulent autour de l'adaptation saccadique : caractéristiques, rétention, couplage avec l'attention visuo-spatiale. Nous allons, dans cette partie, présenter quelques idées d'expériences ou d'études à mener afin d'élucider les questions que nos résultats ont soulevées.

Le taux d'adaptation

Dans le premier article, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre le taux d'adaptation des SR vers la gauche et la performance attentionnelle.

Dans les deux premières études l'adaptation était induite par un saut intra-saccadique constant (36%). Le taux d'adaptation que nous avons trouvé dans l'étude de TMS de la TPJ droite (12%) est légèrement plus faible que dans l'étude comportementale (15%), mais quand nous analysons le taux d'adaptation en fonction de l'ordre des sessions, nous trouvons dans la première session un changement de 15.5% (comme celui de la première étude). Cependant les études qui ont induit l'adaptation en utilisant un saut progressif (par exemple 25% puis 40%) ont généralement un taux d'adaptation plus élevé (Alahyane et al., 2007; Panouillères et al., 2009): 18.7% et 19.4%, respectivement. De plus, le taux d'adaptation est encore plus élevé lorsque l'erreur post-saccadique est constante par rapport à la position d'arrivée des yeux après la saccade (Zimmermann et al., 2010). Ces différences de taux d'adaptation en fonction de la manière d'induire l'erreur post-saccadique représentent, soit des variations quantitatives d'efficacité de mécanismes d'adaptation communs, soit une réelle différence qualitative des mécanismes sous-jacents. Selon cette 2^e possibilité, nous pouvons envisager des effets différents sur l'attention visuo-spatiale de ceux que nous avons trouvés dans notre étude.

Type de saccades

Dans le premier article, une amélioration de la performance des tâches d'attention a été observée après l'adaptation des saccades réactives mais pas des saccades volontaires. Ces résultats sont compatibles avec notre modèle qui propose que des aires ventrales communes sont impliquées dans l'adaptation des saccades réactives et dans l'attention exogène et d'autre part, que des aires dorsales communes soient impliquées dans l'adaptation des saccades volontaires et l'attention endogène. Il serait important de tester ce réseau dorsal en étudiant l'effet de l'adaptation des saccades volontaires sur l'attention endogène.

Type d'adaptation : augmentation et diminution d'amplitude

Plusieurs études ont montré que l'adaptation en augmentation d'amplitude est lente et beaucoup plus difficile à induire que l'adaptation en diminution d'amplitude (Bahcall and Kowler, 2000; Deubel et al., 1986; Golla et al., 2008; Hernandez et al., 2008; Miller et al., 1981; Noto et al., 1999; Panouillères et al., 2009; Pélisson et al., 2010; Straube et al., 1997). Des études comportementales ont proposé que l'adaptation en augmentation d'amplitude implique des étapes sensorielles de la transformation sensori-motrice (à l'inverse de l'adaptation en diminution d'amplitude qui, pour les saccades réactives, mettrait en jeu un niveau plutôt moteur ; Ethier et al., 2008a; Zimmermann & Lappe, 2010, Panouillère et al.,2009).

La comparaison de nos résultats issus du troisième article à ceux de Alahyane et al (2005) suggère aussi des différences entre les mécanismes d'adaptation en *forward* et en *backward*. Ces différences amènent à la question suivante : en théorie, puisque l'adaptation *forward* semble être plus sensorielle (hypothèse de *remapping* ; Semmlow et al.,1989, Ethier et al.,2008a, Zimmermann et al 2010), on pourrait s'attendre aussi à un couplage plus fort de l'adaptation *forward* avec l'attention. En revanche, le fait que l'adaptation *forward* soit plus difficile à obtenir va peut-être rendre la démonstration d'un tel couplage plus compliquée.

Durant ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à explorer l'effet sur l'attention de l'adaptation des saccades réactives qui est beaucoup plus facile à induire. Mais, maintenant que nous avons confirmé l'existence de ce couplage, il faudrait tester l'existence d'un couplage entre adaptation *forward* et attention visuo-spatiale.

Tâche attentionnelle

Dans nos études sur l'attention, nous avons étudié l'attention exogène implicite grâce à une tâche de détection très simple. Tout en gardant les yeux sur le point de fixation, les sujets devaient répondre le plus rapidement possible en appuyant sur un bouton dès l'apparition d'un indice. Les indices étaient des ronds noirs flashés à différentes positions à gauche ou à droite du point de fixation.

Dans des études précédentes étudiant les liens entre mouvements oculaires et attention visuo-spatiale, l'adaptation saccadique a été utilisée comme outil pour dissocier l'emplacement de la cible visuelle (étape sensorielle) et la position de l'arrivée de l'œil à la fin de la saccade (étape motrice). L'objectif de ces études était de déterminer le couplage entre adaptation et déplacement pré-saccadique de l'attention. En revanche, personne à notre connaissance, ne s'était encore

intéressé à l'effet direct de l'adaptation saccadique sur l'attention visuo-spatiale implicite. Ainsi, comme il s'agissait d'une expérience pilote, nous nous sommes contentés de tester une tâche de détection très simple. Ensuite, nous avons utilisé une autre tâche de discrimination spatiale consistant à déterminer, le plus rapidement possible et sans bouger les yeux, la position spatiale des stimuli. La discrimination est très simple, il suffisait juste d'informer sur la position de la cible (gauche ou droite du point de fixation). Il serait maintenant intéressant de tester si une autre tâche attentionnelle pourrait avoir une influence sur ce couplage. Une tâche plus complexe comme la discrimination de stimuli plus difficiles à détecter, pourrait être utilisée et cela en modifiant le contraste de la cible, la forme, etc... Par exemple, discriminer l'orientation de *gabors* localisés à différentes distances du point de fixation, ceci sans bouger les yeux. Dans de telles tâches de discrimination, l'amélioration de l'attention serait principalement évaluée par le pourcentage de réponses correctes, en plus de la mesure du temps de réaction.

L'adaptation saccadique comme outil thérapeutique

L'héminégligence, aussi nommée "négligence spatiale unilatérale", touche entre 25000 et 30000 personnes en France, le plus souvent des victimes d'un accident vasculaire cérébral. L'héminégligence résulte habituellement d'une lésion de l'hémisphère droit qui a un rôle prédominant dans l'attention visuo-spatiale. Ce syndrome entraîne des troubles très handicapants dans la vie quotidienne et a suscité, chez les cliniciens et les chercheurs, un intérêt de plus en plus prononcé, notamment pour évaluer plus efficacement ce syndrome et améliorer la rééducation.

Certains résultats importants de notre travail, montrant que l'adaptation des SR vers la gauche peut conduire à une meilleure mobilisation de l'attention exogène dans cet héli-champ, revêt un intérêt particulier dans le cadre de l'héminégligence. En effet, ce type d'attention - exogène- est particulièrement altéré chez les patients héminégligents du côté contralatéral à leur lésion. Nous pouvons imaginer que l'adaptation des saccades réactives vers la gauche pourrait améliorer cette attention. Mais les patients héminégligents ont tendance à ignorer tout ce qu'il y a du côté contralésionnel et ont de très grandes difficultés à déclencher des mouvements dirigés vers la gauche, y compris des saccades oculaires réactives. Nous proposons alors de mettre au point un protocole d'adaptation qui soit le plus simple et le plus pertinent pour ces patients. Nous proposons d'induire une adaptation des SV, mais avec des informations sensorielles et cognitives supplémentaires pour aider les patients à réaliser la tâche (par exemple la position de la cible affichée, sa couleur...). Nous présenterons au patient une cible (rouge) au-dessus du point de

fixation puis, à chaque fois pour orienter son regard, nous lui annoncerons la position de la prochaine cible (par exemple par une consigne verbale comme 'centre'). Puis, une autre consigne verbale l'informerait qu'une cible apparaîtra du côté gauche ou droit, à une distance égale de la distance entre la cible rouge et le point de fixation (7°). Pendant la phase d'adaptation, nous ferons apparaître la cible avec un saut constant de 2° par rapport à l'arrivée de l'œil. Nous avons déjà conduit un test pilote sur un patient hémiparétique. Ce pilote nous a beaucoup aidé à améliorer les conditions du protocole et le rendre le plus simple possible pour le bien-être des patients lors de l'expérience.

Le fait d'appliquer ce type d'adaptation SV pour améliorer l'attention exogène n'est pas adéquat avec notre modèle. Mais, ce modèle a été élaboré chez les sujets sains et non chez les patients. En plus, l'adaptation des saccades induite par le paradigme du double saut repose probablement sur des mécanismes cérébraux différents chez les sujets sains et chez les patients. Donc, contrairement au modèle élaboré chez le sujet sain, nous pourrions avoir des modifications qui pourraient même être variables d'un patient à l'autre, et cela en fonction des aires qui sont touchées par la lésion et de la durée de la lésion.

Bibliographie

Abel, L.A, Schmidt, D, Dell'Osso, L.F, and Daroff, R.B (1978). Saccadic system plasticity in humans. *Ann. Neurol.* 4, 313–318.

Alahyane, N., and Pélisson, D. (2005). Long-lasting modifications of saccadic eye movements following adaptation induced in the double-step target paradigm. *Learn. Mem.* 12, 433–443.

Alahyane, N., Koene, A., and Pélisson, D. (2004). Transfer of adaptation from visually guided saccades to averaging saccades elicited by double visual targets. *Eur. J. Neurosci.* 20, 827–836.

Alahyane, N., Salemme, R., Urquizar, C., Cotti, J., Guillaume, A., Vercher, J., and Denis Pélisson (2007a). Oculomotor plasticity : Are mechanisms of adaptation for reactive and voluntary saccades separate ? *Brain Res.* 1135, 107–121.

Alahyane, N., Fonteille, V., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Pelisson, D., and Tilikete, C. (2008). Separate Neural Substrates in the Human Cerebellum for Sensory-motor Adaptation of Reactive and of Scanning Voluntary Saccades. *Cerebellum* 7, 595–601.

Alahyane, Nadia, Devauchelle, A., Salemme, R., and Pélisson, D. (2007b). Spatial transfer of adaptation of scanning voluntary saccades in humans. *NeuroReport* 19, 37–41.

Albano, J.E. (1996). Adaptive changes in saccade amplitude : Oculocentric or orbitocentric mapping ? *Vision Res.* 36, 2087–2098.

Albert, M.L. (1973). A simple test of visual neglect. *Neurology* 23, 658–664.

Arrington, C.M., Carr, T.H., Mayer, A R., and Rao, S.M. (2000). Neural mechanisms of visual attention: object-based selection of a region in space. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 106–117.

Awater, H., Burr, D., Lappe, M., Morrone, C.M., and Goldberg, M.E. (2005). The effect of saccadic adaptation on the localization of visual targets. *J. Neurophysiol.* 93, 3605–3614.

Bahcall, D.O., and Kowler, E. (1999). Illusory shifts in visual direction accompany adaptation of saccadic eye movements. *Nature* 400, 864–866.

Bahcall, D.O., and Kowler, E. (2000). The control of saccadic adaptation : implications for the scanning of natural visual scenes. *Vision Res.* 40, 2779–2796.

Bahill, A., Clark, M., and Stark, L. (1975). The main sequence: a tool for studying human eye movements. *Math Biosci* 24, 191–204.

Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M., and Thier, P. (1999). Saccadic Dysmetria and Adaptation after Lesions of the Cerebellar Cortex. *J. Neurosci.* 19, 10931–10939.

Bartolomeo, P. (2007). Visual neglect. *Curr. Opin. Neurol.* 20, 381–386.

Bartolomeo, P., and Chokron, S. (2002). Orienting of attention in left unilateral neglect. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 217–234.

Bartolomeo, P., Siéoff, E., Decaix, C., and Chokron, S. (2001). Modulating the attentional bias in unilateral neglect: the effects of the strategic set. *Exp. Brain Res.* 137, 432–444.

Bartolomeo, P., Schotten, M.T.D., and Chica, A.B. (2012). Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 6:110.

Beauchamp, M.S., Petit, L., Ellmore, T.M., Ingeholm, J., and Haxby, J. V (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. *NeuroImage* 14, 310–321.

Becker, W. (1989). The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics.Rev.Oculomot.Res* 3, 13–67.

Bisiach, E., Bulgarelli, C., Sterzi, R., and Vallar, G. (1983). Line bisection and cognitive plasticity of unilateral neglect of space. *Brain Cogn.* 2, 32–38.

Blangero, A., Khan, A.Z., Salemme, R., Deubel, H., Schneider, W.X., Rode, G., Vighetto, A., Rossetti, Y., and Pisella, L. (2010). Pre-saccadic perceptual facilitation can occur without covert orienting of attention. *Cortex* 46, 1132–1137.

Blurton, S.P., Raabe, M., and Greenlee, M.W. (2012). Differential cortical activation during saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* 107, 1738–1747.

Bonnetblanc, F., and Baraduc, P. (2007). Saccadic adaptation without retinal postsaccadic error. *NeuroReport* 18, 1399–1402.

Bourgeois, A., Chica, A.B., Migliaccio, R., Thiebaut de Schotten, M., and Bartolomeo, P. (2012). Cortical control of inhibition of return: evidence from patients with inferior parietal damage and visual neglect. *Neuropsychologia* 50, 800–809.

Bowers, D., and Heilman, K.M. (1980). Pseudoneglect: effects of hemispace on a tactile line bisection task. *Neuropsychologia* 18, 491–498.

Braun, D., Weber, H., Mergner, TH, and Schulte-Mönting, J (1992). Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 115, 1359–1386.

Bridgeman, B., Hendry, D., and Stark, L. (1975). Failure to detect displacement of the visual world during saccadic eye movements. *Vision Res.* 15, 719–722.

Buschman, T.J., and Miller, E.K. (2007). Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Scien* 315, 1860–1862.

Büttner-Ennever, J., Cohen, B., Pause, M., and Fries, W. (1988). Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. *J Comp Neurol* 267, 307–321.

Campbell, F.W., and Wurtz, R.H. (1978). Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement. *Visison Research.* 18, 1297–1303.

Castiello, U., and Paine, M. (2002). Effects of left parietal injury on covert orienting of attention. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 73–76.

Cave, Kyle R, and P, B.N. (1999). Visuospatial attention : Beyond a spotlight model. *Psychon. Bull. Rev.* 6, 204–223.

Chambers, C.D., Payne, J.M., Stokes, M.G., and Mattingley, J.B. (2004). Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nat. Neurosci.* 7, 217–218.

Chelazzi L, Marzi CA, Panozzo G, Pasqualini N, Tassinari G, Tomazzoli L. Hemiretinal differences in speed of light detection in esotropic amblyopes. *Vision Res* 1988; 28: 95–104

Chen-Harris, H., Joiner, W.M., Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008). Adaptive control of saccades via internal feedback. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 2804–2813.

Chica, A.B., Bartolomeo, P., and Valero-Cabré, A. (2011). Dorsal and ventral parietal contributions to spatial orienting in the human brain. *J. Neurosci.* 31, 8143–8149.

Chica, A.B., Bartolomeo, P., and Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behav. Brain Res.* 237, 107–123.

Chica, A.B., Martín-Arévalo, E., Botta, F., and Lupiáñez, J. (2014). The Spatial Orienting paradigm: how to design and interpret spatial attention experiments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 40, 35–51.

Chokron, S., Brickman, A.M., Wei, T., and Buchsbaum, M.S. (2000). Hemispheric asymmetry for selective attention. *Cogn. Brain Res.* 9, 85–90.

Chokron, S., Bartolomeo, P., and Siéoff, É. (2008). La négligence spatiale unilatérale : trente ans de recherches, de découvertes , d'espoirs et (surtout) de questions Unilateral spatial neglect : 30 years of research , discoveries , hope , and (especially) questions. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 134–142.

Collins, T., and Doré-Mazars, K. (2006). Eye movement signals influence perception: evidence from the adaptation of reactive and volitional saccades. *Vision Res.* 46, 3659–3673.

Collins, T., and Wallman, J. (2012). The relative importance of retinal error and prediction in saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* 107, 3342–3348.

Collins, T., Doré-mazars, K., and Lappe, M. (2007). Motor space structures perceptual space : Evidence from human saccadic adaptation. *Brain Res.* 1172, 32–39.

Collins, T., Semroud, A., Orriols, E., and Doré-Mazars, K. (2008). Saccade Dynamics before , during , and after Saccadic. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49, 604–612.

Collins, T., Heed, T., and Röder, B. (2010). Visual target selection and motor planning define attentional enhancement at perceptual processing stages. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 5:14.

Corbetta, M., and Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215.

Corbetta, M., and Shulman, G.L. (2011). Spatial Neglect and Attention Networks. *Annu. Rev. Neurosci.* *34*, 569–599.

Corbetta, M., Miezin, F.M., Shulman, G.L., and Petersen, S.E. (1993). A PET Study of Visuospatial Attention. *J. Neurosci.* *13*, 1202–1228.

Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Drury, H.A., Linenweber, M.R., Petersen, S.E., Raichle, M.E., Essen, D.C. Van, et al. (1998). A Common Network of Functional Areas for Attention and Eye Movements. *Neuron* *21*, 761–773.

Corbetta, M., Kincade, J.M., Ollinger, J.M., Mcavoy, M.P., and Gordon, L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature* *3*.

Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain : From environment to theory of mind. *Neuron* *58*, 306–324.

Cotti, J., Guillaume, A., Alahyane, N., Pelisson, D., and Vercher, J. (2007). Adaptation of voluntary saccades , but not of reactive saccades , transfers to hand pointing movements. *J. Neurophysiol.* *98*, 602–612.

Cotti, J., Panouilleres, M., Munoz, D.P., Vercher, J., Pélisson, D., and Guillaume, A. (2009). Adaptation of reactive and voluntary saccades : different patterns of adaptation revealed in the antisaccade task. *J Physiol* *587*, 127–138.

Coull, J.T., and Nobre, A.C. (1998). Where and When to Pay Attention : The Neural Systems for Directing Attention to Spatial Locations and to Time Intervals as Revealed by Both PET and fMRI. *J. Neurosci.* *18*, 7426–7435.

Culham, J.C., Brandt, S.A., Cavanagh, P., Kanwisher, N.G., Dale, A.M., Tootell, R.B.H., and Jody, C. (1998). Cortical fMRI Activation Produced by Attentive Tracking of Moving Targets. *J. Neurophysiol.* *80*, 2657–2670.

Decety, J., and Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* *13*, 580–593.

Desmurget, M., Pélisson, D., Urquizar, C., Prablanc, C., Alexander, G.E., and Grafton, S.T. (1998). Functional anatomy of saccadic adaptation in humans. *Nat. Neurosci.* *1*, 524–528.

Desmurget, M., Pélisson, D., Grethe, J.S., Alexander, G.E., Urquizar, C., Prablanc, C., and Grafton, S.T. (2000). Functional adaptation of reactive saccades in humans: a PET study. *Exp. Brain Res.* *132*, 243–259.

Deubel, H. (1995). Separate Adaptive Mechanisms for the Control of Reactive and Volitional Saccadic Eye Movements. *Vision Res.* *35*, 3529–3540.

Deubel, H., and Schneider, W.X. (1996). Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res.* *36*, 1827–1837.

Deubel, H., Wolf, W., and Hauske, G. (1986). Adaptive gain control of saccadic eye movements. *Hum. Neurobiology* *5*, 245–253.

- Ditterich, J., Eggert, T., and Straube, A. (2000). The role of the attention focus in the visual information processing underlying saccadic adaptation. *Vision Res.* *40*, 1125–1134.
- Donaldson, P., Rinehart, N.J., and Enticott, P.G. (2015). Non invasive stimulation of the temporoparietal junction: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *55*, 547–572.
- Doré-mazars, K., and Collins, T. (2005). Saccadic adaptation shifts the pre-saccadic attention focus. *Exp. Brain Res.* *162*, 537–542.
- Doré-Mazars, K., Vergilino-Perez, D., Lemoine, C., and Maria Pia Bucci (2011). Adaptation of Reactive Saccades in Normal Children Karine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* *52*, 4813–4818.
- Doricchi, F., and Tomaiuolo, F. (2003). The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? *Neuroreport* *14*, 2239–2243.
- Downar, J., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., and Davis, K.D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature* *3*, 277–283.
- Downing CJ, Pinker S. 1985. The spatial structure of visual attention. See Posner & Marin 1985, pp. 171–87.
- Edelman, J.A., and Goldberg, M.E. (2002). Effect of Short-Term Saccadic Adaptation on Saccades Evoked by Electrical Stimulation in the Primate Superior Colliculus. *J. Neurophysiol.* *87*, 1915–1923.
- Eriksen, C.W., and Hoffman, J.E. (1972). Temporal and spatial characteristics of selective encoding from visual displays. *Percept. Psychophys.* *12*, 201–204.
- Eriksen, C.W., Webb, J.M., and Fournier, L.R. (1990). How much processing do nonattended stimuli receive? Apparently very little, but ... *Percept. Psychophys.* *47*, 477–488.
- Eriksen. Barbara A, and Eriksen. Charles W (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept. Psychophys.* *16*, 143–149.
- Erkelens, C.J., and Hulleman, J. (1993). Selective adaptation of internally triggered saccades made to visual targets. *Exp. Brain Res.* *93*, 157–164.
- Eriksen CW, Yeh Y (1985) Allocation of attention in the visual field. *J Exp Psycho1 [Hum Percept]* *11*:583-597.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008a). Changes in Control of Saccades during Gain Adaptation. *J. Neurosci.* *28*, 13929–13937.
- Ethier, V., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2008b). Spontaneous Recovery of Motor Memory During Saccade Adaptation. *J. Neurophysiol.* *99*, 2577–2583.
- Findlay, J.M. (2009). Saccadic eye movement programming : sensory and attentional factors. *Psychol. Res.* *73*, 127–135.
- Fischer, B., and Boch, R. (1983). Saccadic Eye Movements After Extremely Short Reaction Times in the Monkey Target. *Brain Res.* *260*, 21–26.

- Fischer, B., and ramsperger, E. (1984). Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp. Brain Res.* 57, 191–195.
- Fischer, B., and Weber, H. (1993). EXPRESS SACCADES AND VISUAL ATTENTION. *Behav. Brain Res.* 16, 1–23.
- Fischer, B., Weber, H., Biscaldi, M., Aiple, F., Otto, P., and Stnhr, V. (1993). Separate populations of visually guided saccades in humans: reaction times and amplitudes. *Exp. Brain Res.* 92, 528–541.
- Frens, M.A., and Van Opstal. A.J (1997). Monkey Superior Colliculus activity during short-term saccadic adaptation. *Brain Res. Bull.* 43, 473–483.
- Frens, M.A, and Van Opstal. A.J (1994). Transfer of short-term adaptation in human saccadic eye movements. *Exp. Brain Res.* 100, 293–306.
- Friedrich, F.J., Egly, R., Rafal, R.D., and Beck, D. (1998).patial attention deficits in humans: A comparison of superior parietal and temporal-parietal junction lesions. *Neuropsychology* 12, 193–207.
- Fujita, M., Amagai, A., Minakawa, F., and Aoki, M. (2002). Selective and delay adaptation of human saccades. *Cogn. Brain Res.* 13, 41–52.
- Gaymard, B., Rivaud, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (1993). Role of the Left and Right Supplementary Motor Areas in Memory-guided Saccade Sequences. *Ann. Neurol.* 34, 404–406.
- Gaymard, B., Ploner, C.J., Rivaud-Péchoux, S., and Pierrot-Deseilligny, C. (1999). The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. *Exp. Brain Res.* 129, 288–301.
- Gaymard, B., Rivaud-Péchoux, S., Yelnik, J., Pidoux, B., and Ploner, C.J. (2001). Involvement of the cerebellar thalamus in human saccade adaptation. *Europ* 14, 554–560.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R., Mangun, G.R., Macar, F., and Coquery, J.-M. (2001). *Neurosciences cognitives - La Biologie de l'esprit.*
- Georg, K., and Lappe, M. (2009). Effects of saccadic adaptation on visual localization before and during saccades. *Exp. Brain Res.* 192, 9–23.
- Gerardin, P., Miquée, A., Urquizar, C., and Péliesson, D. (2012). Functional activation of the cerebral cortex related to sensorimotor adaptation of reactive and voluntary saccades. *NeuroImage* 61, 1100–1112.
- Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., Labar, K.S., Kim, Y., Meyer, J.R., and Mesulam, M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention Further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 122, 1093–1106.
- Gitelman, D.R., Parrish, T.B., LaBar, K.S., and Mesulam, M.M. (2000). Real-time monitoring of eye movements using infrared video-oculography during functional magnetic resonance imaging of the frontal eye fields. *NeuroImage* 11, 58–65.

Goffart, L., and Pe, D. (1998). Orienting Gaze Shifts During Muscimol Inactivation of Caudal Fastigial Nucleus in the Cat . I . Gaze Dysmetria.

Golla, H., Tziridis, K., Haarmeier, T., Catz, N., Barash, S., and Thier, P. (2008). Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease. *Eur. J. Neurosci.* *27*, 132–144.

Gremmler, S., Bosco, A., Fattori, P., and Lappe, M. (2014). Saccadic adaptation shapes visual space in macaques. *J. Neurophysiol.* *111*, 1846–1851.

de Haan, B., Morgan, P.S., and Rorden, C. (2008). Covert orienting of attention and overt eye movements activate identical brain regions. *Brain Res.* *1204*, 102–111.

Habchi, O., Rey, E., Mathieu, R., Urquizar, C., Farnè, A., and Pélisson, D. (2015). Deployment of spatial attention without moving the eyes is boosted by oculomotor adaptation. *Front. Hum. Neurosci.* *9*, 1–14.

Hahn, B., Ross, T.J., and Stein, E. a (2006). Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *NeuroImage* *32*, 842–853.

Hall, W., and Lee, P. (1997). Interlaminar connections of the superior colliculus in the tree shrew. III: The optic layer. *Vis Neurosci* *14*, 647–661.

Harris, C.M. (1995). Does Saccadic Undershoot Minimize Saccadic Flight-time ? A Monte-Carlo Study. *Vision Res.* *35*, 691–701.

Harting, J. (1977). Descending pathways from the superior colliculus: an autoradiographic analysis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol* *173*, 583–612.

Havermann, K., and Lappe, M. (2010). The influence of the consistency of postsaccadic visual errors on saccadic adaptation. *J. Neurophysiol.* *103*, 3302–3310.

Heilman, K.M., Bowers, D., Valenstein, E., and T, R.W. (1987). Hemispace and Hemispatial Neglect. *Jeannerod M Ed Neuropsychological Neu- Ropsychological Asp. Spat. Negl. N.-Holl. Amst.* *45*, 115–150.

Henson, D.B. (1978). Corrective saccades: Effects of alerting visual feedback. *Vision Res.* *43*, 63–67.

Herman, J.P., Blangero, A., Madelain, L., Khan, A., and Harwood, M.R. (2013). Saccade adaptation as a model of flexible and general motor learning. *Exp. Eye Res.* *114*, 6–15.

Hernandez, T.D., Levitan, C.A., Banks, M.S., and Schor, C.M. (2008). How does saccade adaptation affect visual perception ? *J. Vis.* *8*, 1–16.

Hikosaka, O., Takikawa, Y., and Kawagoe, R. (2000). Role of the Basal Ganglia in the Control of Purposive Saccadic Eye Movements. *Physiol. Rev.* *80*, 953–978.

Hikosaka Okihide, Miyauchi satoru, and Shinsuke Shimojo (1993). Focal Visual Attention Produces Illusory Temporal Order and Motion Sensation. *Vision Res.* *33*, 1219–1240.

- Hoffman, J.E., and Subramaniam, B. (1995). The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* *57*, 787–795.
- Hopfinger, J.B., Buonocore, M.H., and Mangun, G.R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature* *3*, 284–291.
- Hopp, J.J., and Fuchs, A.F. (2004). The characteristics and neuronal substrate of saccadic eye movement plasticity. *Prog. Neurobiol.* *72*, 27–53.
- Husain, M., and Kennard, C. (1996). Visual neglect associated with frontal lobe infarction. *J. Neurol.* *243*, 652–657.
- Iwamoto, Y., and Kaku, Y. (2010). Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. *Exp. Brain Res.* *204*, 145–162.
- Joiner, W.M., and Smith, M. a (2008). Long-term retention explained by a model of short-term learning in the adaptive control of reaching. *J. Neurophysiol.* *100*, 2948–2955.
- Jonides, J. (1981). Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. In: Long, J.B., Baddeley, A.D. (Eds.), *Attention and Performance XI*. Lawrence Erlbaum Hillsdale NJ 187–283.
- Karnath, H.-O. (2015). Spatial attention systems in spatial neglect. *Neuropsychologia* *75*, 61–73.
- Karnath, H.-O., and Rorden, C. (2012). The anatomy of spatial neglect. *Neuropsychologia* *50*, 1010–1017.
- Kastner, S., and Ungerleider, L.G. (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 315–341.
- Kastner, S., Pinsk, M.A., Weerd, P. De, Desimone, R., and Ungerleider, L.G. (1999). Increased Activity in Human Visual Cortex during Directed Attention in the Absence of Visual Stimulation. *Neuron* *22*, 751–761.
- Kelley, T.A., Serences, J.T., Giesbrecht, B., and Yantis, S. (2008). Cortical mechanisms for shifting and holding visuospatial attention. *Cereb. Cortex* *18*, 114–125.
- Khan, A.Z., Blangero, A., Rossetti, Y., Salemme, R., Luaute, J., Action, E., and Bernard, C. (2009). Parietal Damage Dissociates Saccade Planning from Presaccadic Perceptual Facilitation. *Cereb. Cortex* *19*, 383–387.
- Khan, A.Z., Heinen, S.J., and Mcpeck, R.M. (2010). Attentional cueing at the saccade goal , not at the target location , facilitates saccades. *J. Neurosci.* *30*, 5481–5488.
- Khan, A.Z., Blohm, G., Pisella, L., and Munoz, D.P. (2015). Saccade execution suppresses discrimination at distractor locations rather than enhancing the saccade goal location. *Eur. J. Neurosci.* *41*, 1624–1634.
- Kim, Y., Gitelman, D.R., Nobre, A.C., Parrish, T.B., Labar, K.S., and Mesulam, M.M. (1999). The Large-Scale Neural Network for Spatial Attention Displays Multifunctional Overlap But Differential Asymmetry. *NeuroImage* *9*, 269–277.

Kirino, E., Belger, A., Goldman-Rakic, P., and McCarthy, G. (2000). Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task : An event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* *20*, 6612–6618.

Klein, R.M. (2000). Inhibition of return. *Trends Cogn. Sci.* *4*, 138–147.

Kojima, Y., Iwamoto, Y., and Yoshida, K. (2004). Memory of learning facilitates saccadic adaptation in the monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 7531–7539.

Kommerell, y. G., Olivier, D., and Theopold, H. (1976). Adaptive programming of phasic and tonic components in saccadic eye movements. Investigations in patients with abducens pals. *Invest. Ophthalmol.* *15*, 657–660.

Kording, K.P., Tenenbaum, J.B., and Shadmehr, R. (2007). The dynamics of memory as a consequence of optimal adaptation to a changing body. *Nat. Neurosci.* *10*, 779–786.

Kowler, E., Anderson, E., Doshier, B., and Blaser, E. (1995). The role of attention in the programming of saccades. *Vision Res.* *35*, 1897–1916.

Lewis, R.F., Zee, D.S., Hayman, M.R., and Tamargo, R.J. (2001). Oculomotor function in the rhesus monkey after deafferentation of the extraocular muscles. *Exp. Brain Res.* *141*, 349–358.

Lynch, J.C., Graybiel, A.M., and Lobeck, L.J. (1985). The Differential Projection of Two Cytoarchitectonic Subregions of the Inferior Parietal Lobule of Macaque Upon the Deep Layers of the Superior Colliculus. *J. Comp. Neurol.* *235*, 241–254.

MacAskill, M.R., Anderson, T.J., and Jones, R.D. (2002). Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease. *Brain* *125*, 1570–1582.

Mars, R.B., Sallet, J., Schüffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., and Rushworth, M.F.S. (2012). Connectivity-based subdivisions of the human right “temporoparietal junction area”: evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *22*, 1894–1903.

Marzi CA, Di Stefano M. Hemiretinal differences in visual perception. In: Maffei L, editor. *Pathophysiology of the visual system. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, Vol. 30.* The Hague: Dr W. Junk Publishers; 1981. p. 273–8.

May, P.J. (2006). The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog. Brain Res.* *151*, 321–378.

Mcfadden, S.A., Khan, A., and Wallman, J. (2002). Gain adaptation of exogenous shifts of visual attention. *Vision Res.* *42*, 2709–2726.

McLaughlin, S.C. (1967). parametric adjustment in saccadic eye movements. *Percept. Psychophys.* *2*, 359–362.

Meister, I.G., Wienemann, M., Buelte, D., Grünewald, C., Sparing, R., Dambeck, N., and Boroojerdi, B. (2006). Hemiextinction induced by transcranial magnetic stimulation over the right temporo-parietal junction. *Neuroscience* *142*, 119–123.

Melis, B.J.M., and Van Gisbergen, J.A.M. (1996). Short-Term Adaptation of Electrically Superior Colliculus Induced Saccades in Monkey. *J. Neurophysiol.* 76.

Mesulam, M. (1999). Spatial attention and neglect : parietal , frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354, 1325–1346.

Miller, J.M., Anstis, T., and Templeton, W.B. (1981). Saccadic plasticity: Parametric adaptive control by retinal feedback. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 7, 356–366.

Moore, T., and Armstrong, K.M. (2003). Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex. *Nature* 421, 370–373.

Moschovakis, A., Scudder, C., and Highstein, S. (1996). The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog. Neurobiol.* 50, 133–254.

Müller, H.J., and Rabbitt, P.M. (1989). Reflexive and voluntary orienting of visual attention: Time course of activation and resistance to interruption. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 15, 315–330.

Munoz, D.P., and Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 218–228.

Natale, E., Posteraro, L., Prior, M., and Marzi, C.A. (2005). What kind of visual spatial attention is impaired in neglect? *Neuropsychologia* 43, 1072–1085.

Nitschke, M.F., Arp, T., Stavrou, G., Erdmann, C., and Heide, W. (2005). The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements--an fMRI study. *Prog. Brain Res.* 148, 151–164.

Nobre, A.C., Sebestyen, G.N., Gitelman, D.R., Mesulam, M.M., Frackowiak, R.S.J., and Frith, C.D. (1997). Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 120, 515–533.

Nobre, A.C., Gitelman, D.R., Dias, E.C., and Mesulam, M.M. (2000). Covert visual spatial orienting and saccades : Overlapping neural systems. *NeuroImage* 11, 210–216.

Noto, C.T., and Robinson, F.R. (2001). Visual error is the stimulus for saccade gain adaptation. *Cogn. Brain Res.* 12, 301–305.

Noto, C.T., Watanabe, S., and Fuchs, A.F. (1999). Characteristics of simian adaptation fields produced by behavioral changes in saccade size and direction. *J. Neurophysiol.* 81, 2798–2813.

Optican, L.M., and Robinson, D.A. (1980). Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J. Neurophysiol.* 44, 1058–1076.

O’Sullivan, E., Jenkins, I., Henderson, L., Kennard, C., and Brooks, D. (1995). The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. *NeuroReport* 16, 2141–2144.

Panouillère, M., Gaveau, V., Socasau, C., Urquizar, C., and Péliçon, D. (2013). Brain Processing of Visual Information during Fast Eye Movements Maintains Motor Performance. *PLoS Biol.* 8, 8:e54641.

- Panouillères, M., Weiss, T., Urquizar, C., Salemme, R., Munoz, D.P., and Pélisson, D. (2009). Behavioral Evidence of Separate Adaptation Mechanisms Controlling Saccade Amplitude Lengthening and Shortening. *J. Neurophysiol.* *101*, 1550–1559.
- Panouillères, M., Urquizar, C., Salemme, R., and Pélisson, D. (2011). Sensory Processing of Motor Inaccuracy Depends on Previously Performed Movement and on Subsequent Motor Corrections : A Study of the Saccadic System. *PloS One* *6*, 1–12.
- Panouillères, M., Salemme, R., Urquizar, C., and Pélisson, D. (2012). Effect of Saccadic Adaptation on Sequences of Saccades. *J. Eye Mov. Res.* *5*, 1–13.
- Panouillères, M., Alahyane, N., Urquizar, C., Salemme, R., Nighoghossian, N., Gaymard, B., Tilikete, C., and Pélisson, D. (2013). Effects of structural and functional cerebellar lesions on sensorimotor adaptation of saccades. *Exp. Brain Res.* *231*, 1:11.
- Panouillères, M., Habchi, O., Gerardin, P., Salemme, R., Urquizar, C., Farnè, A., and Pélisson, D. (2014). A role for the Parietal Cortex in Sensorimotor Adaptation of Saccades. *Cereb. Cortex* *24*, 304–3014.
- Parton, a, Malhotra, P., and Husain, M. (2004). Hemispatial neglect. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *75*, 13–21.
- Peelen, M. V, Heslenfeld, D.J., and Theeuwes, J. (2004). Endogenous and exogenous attention shifts are mediated by the same large-scale neural network. *NeuroImage* *22*, 822–830.
- Pélisson, D., Goffart, L., and Guillaume, A. (2003). Control of saccadic eye movements and combined eye / head gaze shifts by the medio-posterior cerebellum. *Prog. Brain Res.* *142*, 69–89.
- Pélisson, D., Alahyane, N., Panouillères, M., and Tilikete, C. (2010). Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *34*, 1103–1120.
- Perry, R.J., and Zeki, S. (2000). The neurology of saccades and covert shifts in spatial attention An event-related fMRI study. *Brain* *123*, 2273–2288.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., and Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades.. *Brain* *114*, 1473–1485.
- Pierrot-deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Miiri, R., and Vermersch, A. (1995). Cortical Control of Saccades. *Ann. Neurol.* *37*, 557–567.
- Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R.M., Ploner, C.J., Gaymard, B., and Rivaud-Pkhoux, S. (2003). Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. *Brain* *142*, 3–17.
- Pisella, L., Rode, G., Farne, A., Tilikete, C., and Rossetti, Y. (2006). Prism adaptation in the rehabilitation of patients with visuo-spatial cognitive disorders. *Curr. Opin. Neurol.* *19*, 534–542.
- Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Q. J. Exp. Psychol.* *32*, 3–25.
- Posner, M.I., and Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. 531–556.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A., and McNamara, J.. (2005). *Neurosciences*.

- Ramat, S., Leigh, R.J., Zee, D.S., and Optican, L.M. (2007). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain* 130, 10–35.
- Remington, R.W. (1980). Attention and saccadic eye movements. *Hum. Percept. Perform.* 6, 7266744.
- Rizzolatti, G., Riggio, L., Dascola, I., and Umiltà, C. (1987). Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25, 31–40.
- Robinson, D.A. (1975). Oculomotor control signals. In: *Basic Mechanisms of Ocular Motility and their Clinical Implications*. Oxf. Pergamon Press 337–374.
- Robinson, F.R., Straube, A., and Fuchs, F.A. (1993). Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J. Neurophysiol.* 70, 1741–1758.
- Robinson, F.R., Fuchs, A.F., and Noto, C.T. (2002). Cerebellar Influences on Saccade Plasticity. *Ann. Neurol.* 956, 155–163.
- Robinson, F.R., Soetedjo, R., and Noto, C. (2006). Distinct short-term and long-term adaptation to reduce saccade size in monkey. *J. Neurophysiol.* 96, 1030–1041.
- Rossetti, Y., Rode, G., Pisella, L., Alessandro, F., Ling, L., Boisson, D., and Perenin, M.-T. (1998). Prism adaptation to a rightward optical deviation rehabilitates left hemispatial neglect. *Nature* 395, 166–169.
- Rushworth, M.F.S., Ellison, A., and Walsh, V. (2001). Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nat. Neurosci.* 4, 656–661.
- Scheidt, R.A., Reinkensmeyer, D.J., Conditt, M.A., Rymer, W.Z., Mussa-ivaldi, F.A., Berniker, M., Franklin, D.W., Flanagan, J.R., Wolpert, D.M., and Kording, K. (2000). Persistence of Motor Adaptation During Constrained , Multi-Joint , Arm Movements Persistence of Motor Adaptation During Constrained , Multi-Joint , Arm Movements. 853–862.
- Schiller, P.H., Sandell, J.H., and Maunsell, John H, R. (1987). The effect of frontal Eye Field and Superior Colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 57, 1033–1049.
- Schnier, F. (2010). Adaptation and mislocalization fields for saccadic outward adaptation in humans. *J. Eye Mov. Res.* 3, 1–18.
- Schnier, F., and Lappe, M. (2011). Differences in inter-saccadic adaptation transfer between inward and outward adaptation. *J. Neurophysiol.* 106, 1399–1410.
- Schnier, F., and Lappe, M. (2012). Mislocalization of stationary and flashed bars after saccadic inward and outward adaptation of reactive saccades. *J. Neurophysiol.* 107, 3062–3070.
- Schutter, D., and Honk, J. Van (2006). A standardized motor threshold estimation procedure for transcranial magnetic stimulation research. *J ECT* 22, 176–178.

- Scudder, C.A., Batourina, E.Y., and Tunder, G.S. (1998). Comparison of two methods of producing adaptation of saccade size and implications for the site of plasticity. *J. Neurophysiol.* *79*, 704–715.
- Semmlow, J.L., Gauthier, G.M., and Vercher, J. (1989). mechanisms of short-term sacc adapt.pdf. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* *15*, 249–258.
- Shadmehr, R. (1997). Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. *Science* *277*, 821–825.
- Shadmehr, R., and Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 409–419.
- Shafer, J.L., Noto, C.T., Fuchs, A.F., Gray, M.J., Blangero, A., Herman, J.P., Wallman, J., Harwood, M.R., Madelain, L., Wulff, S., et al. (2000). Temporal Characteristics of Error Signals Driving Saccadic Gain Adaptation in the Macaque Monkey. *J. Neurophysiol.* *84*, 88–95.
- Sheliga, M., Riggio, L., and Rizzolatti, G. (1994). Orienting of attention and eye movements. *Exp. Brain Res.* *98*, 507–522.
- Shepherd, M., Findlay, J.M., and Hockey, R.J. (1986). The relationship between eye movements and spatial attention. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A* *38*, 475–491.
- Siéroff, E., Decaix, C., Chokron, S., and Bartolomeo, P. (2007). Impaired orienting of attention in left unilateral neglect: a componential analysis. *Neuropsychology* *21*, 94–113.
- Smith, D.T., and Schenk, T. (2012). The Premotor theory of attention : Time to move on ? *Neuropsychologia* *50*, 1104–1114.
- Smith, M. a, Ghazizadeh, A., and Shadmehr, R. (2006). Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol.* *4*, 1035–1043.
- Snow, J.C., and Mattingley, J.B. (2006). Goal-driven selective attention in patients with right hemisphere lesions: how intact is the ipsilesional field? *Brain J. Neurol.* *129*, 168–181.
- Sparks, D.L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat. Rev. Neurosci.* *3*, 952–964.
- Straube, A., and Deubel, H. (1995). Rapid Gain Adaptation Affects the Dynamics of Saccadic Eye Movements in Humans. *Vision Res.* *35*, 3451–3458.
- Straube, A., Fuchs, A.F., Usher, S., and Robinson, F.R. (1997). Characteristics of saccadic gain adaptation in rhesus macaques. *J. Neurophysiol.* *77*, 874–895.
- Straube, A., Deubel, H., Ditterich, J., and Eggert, T. (2001). Cerebellar lesions impair rapid saccade amplitude adaptation. *Neurology* *57*, 2105–2108.
- Takagi, M., Zee, D.S., and Tamargo, R.J. (1998). Effects of Lesions of the Oculomotor Vermis on Eye Movements in Primate : Saccades. *J. Neurophysiol.* *80*, 1911–1931.

Takeichi, N., Kaneko, C.R.S., and Fuchs, A.F. (2005). Discharge of Monkey Nucleus Reticularis Tegmenti Pontis Neurons Changes During Saccade Adaptation. *J. Neurophysiol.* *94*, 1938–1951.

Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Duffau, H., Volle, E., Lévy, R., Dubois, B., and Bartolomeo, P. (2005). Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* *309*, 2226–2228.

Thiebaut De Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S.J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D.G.M., and Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat. Neurosci.* *14*, 1245–1246.

Tian, J., Ethier, V., Shadmehr, R., Fujita, M., and Zee, D.S. (2009). Some perspectives on saccade adaptation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1164*, 166–172.

Tilikete, C., Rode, G., Rossetti, Y., Pichon, J., Li, L., and Boisson, D. (2001). Prism adaptation to rightward optical deviation improves postural imbalance in left-hemiparetic patients. *Curr. Biol. CB* *11*, 524–528.

Treisman, Anne M, and Gelade Garry (1980). A Feature- Integration Theory of Attention. *Cognit. Psychol.* *12*, 97–136.

Verdon, V., Schwartz, S., Lovblad, K.-O., Hauert, C.-A., and Vuilleumier, P. (2010). Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain J. Neurol.* *133*, 880–894.

Wallman, J., and Fuchs, A.F. (1998). Saccadic Gain Modification : Visual Error Drives Motor Adaptation. *J. Neurophysiol.* *80*, 2405–2416.

Wang, J., Xia, R., Zhang, M., and Pan, Y. (2012). Long term retention of saccadic adaptation is induced by a dark environmental context. *Brain Res.* 1–10.

Watanabe, S., Noto, C.T., and Fuchs, A.F. (2000). Flexibility of saccade adaptation in the monkey : different gain states for saccades in the same direction. *Exp. Brain Res.* *130*, 169–176.

Watanabe, S., Ogino, S., Nakamura, T., and Koizuka, I. (2003). Saccadic adaptation in the horizontal and vertical directions in normal subjects. *Auris. Nasus. Larynx* *30*, 41–45.

Watson, R.T., and Heilman, K.M. (1979). Thalamic neglect. *Neurology* *29*, 690–694.

Wong, A.L., and Shelhamer, M. (2011). Sensorimotor adaptation error signals are derived from realistic predictions of movement outcomes. *J. Neurophysiol.* *105*, 1130–1140.

Xu-Wilson, M., Chen-Harris, H., Zee, D.S., and Shadmehr, R. (2009). Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 12930–12939.

Yamaguchi, S., Tsuchiya, H., and Kobayashi, S. (1998). Visuospatial Attention Shift and Motor Responses in Cerebellar Disorders. *J. Cogn. Neurosci. Neurosci.* *10*, 95–107.

Yarbus, A.. (1967). *Eye movements and vision.* New York:Plenum.

Zhao, M., Gersch, T.M., Schnitzer, B.S., Doshier, B.A., and Kowler, E. (2012). Eye movements and attention : The role of pre-saccadic shifts of attention in perception , memory and the control of saccades. *Vision Res.* 74, 40–60.

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

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