



COLLEGE DOCTORAL

École Doctorale
BIOLOGIE SANTÉ



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE - ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

THESE

En vue de l'obtention du

TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2
Spécialité : *Neurosciences*

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2016
par
Christopher LEROY

**L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE : UN BIO-MARQUEUR
POUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE
DE NOUVEAUX TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

JURY

Directeurs de thèse :

Philippe Derambure

**Professeur des Universités – Université Lille 2
Praticien Hospitalier**

Régis Bordet

**Professeur des Universités – Université Lille 2
Praticien Hospitalier**

Rapporteurs :

Marie-Christine Perault-Pochat

**Professeur des Universités – Université de Poitiers
Praticien Hospitalier**

Fabrice Wendling

Directeur de recherche INSERM – Université Rennes 1

Examineurs :

Kathy Dujardin

Professeur des Universités – Université Lille 2

Joëlle Micallef-Roll

**Maître de Conférences des Universités – Université Aix Marseille
Praticien Hospitalier**

Claudio Babiloni

Professeur des Universités – Université de Foggia (Italie)

J'adresse mes plus vifs remerciements à mes directeurs de thèse:

Messieurs les Professeurs Philippe Derambure et Régis Bordet

Professeurs des Universités - Université Lille 2

Praticiens Hospitaliers

*Je tiens à vous adresser mes plus vifs remerciements
pour avoir mené à bien ce projet de recherche et pour en avoir assuré sa direction.
Je vous remercie également de m'avoir fait confiance durant ces trois années.
Vous avez su me laisser une marge de liberté sur la gestion de ce projet,
tout en y gardant un œil critique et avisé.*

Je remercie les membres du jury :

Madame le Professeur Marie-Christine Perault-Pochat

Professeur des Universités - Université de Poitiers

Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse en tant que rapporteur.
Je tiens à vous remercier de nous faire partager vos compétences dans le domaine
de la pharmacologie et d'apporter un regard critique à ce travail.*

Monsieur le Docteur Fabrice Wendling

Directeur de Recherche INSERM - Université de Rennes 1

*Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse en tant que rapporteur.
De par votre expérience et vos compétences en matière de traitement du signal EEG,
je vous remercie du regard avisé que vous porterez à ce travail.
Je tiens également à vous remercier d'avoir suivi mon travail durant ces trois
années lors des comités de suivi de thèse.*

Madame le Professeur Kathy Dujardin

Professeur des Universités - Université Lille 2

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse en tant que présidente du jury.
Je vous remercie de nous faire partager vos compétences
dans le domaine des neurosciences cliniques et
d'apporter un regard avisé à ce travail.
Je tiens également à vous adresser mes plus vifs remerciements pour votre grande
disponibilité et pour vos conseils durant ces trois années.*

Madame le Docteur Joëlle Micallef-Roll

Maître de Conférences des Universités – Université Aix Marseille

Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury.
De par votre expérience et vos compétences en pharmacologie,
je vous remercie du regard avisé que vous porterez à ce travail.
Je tiens également à vous remercier pour avoir suivi mon travail durant ces trois
années lors des comités de suivi de thèse.*

Monsieur le Professeur Claudio Babiloni

Professeur des Universités - Université de Foggia (Italie)

*Sono onorato che avete accettato di giudicare il mio lavoro.
Grazie per aver condiviso la tua conoscenza della neurofisiologia e di fornire uno
sguardo critico a questo lavoro.
E' stato un piacere lavorare con voi e il vostro team nel corso di questi tre anni
sul progetto PharmaCog.
Grazie per i vostri consigli costruttivi.*

Je tiens à remercier toutes celles et ceux qui ont contribué à ce travail :

*Merci **Sophie**, sans toi je n'aurais sans doute jamais intégré le service de neurophysiologie clinique. Merci aussi pour ton aide et tes conseils.*

***Behnam**, merci pour ton aide, tes conseils et ta disponibilité. Tu m'as formé à de nombreux concepts mathématiques et au logiciel Matlab avec une grande pédagogie.*

***Alex (Charlie)**, je te remercie pour ta bonne humeur au quotidien. Merci aussi pour ton sens de l'humour, décalé, en phase avec le mien.*

***Jean-Louis**, un grand merci ! Sans toi la valorisation scientifique de mes résultats n'aurait pas été possible.*

Mes remerciements vont aussi à **Lucie, Hervé, Laurence, Perinne, Arnaud, William, Christelle, Céline** et **Renaud** pour leur participation à ce travail.

Je remercie également **Amélie**, les infirmières (en particulier **Martine**), les attachés de recherche clinique ainsi que les secrétaires qui ont contribué à la réalisation des différents protocoles.

Je n'aurais pas pu réaliser ce travail sans la participation des volontaires. *Merci à eux !*

J'adresse également mes remerciements aux différents organismes qui ont permis la réalisation du projet PharmaCog.

Aussi, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien au cours de ces longues années d'étude.

Enfin je remercie **Séverine** pour son soutien, ses conseils et son aide précieuse pour la réalisation de ce manuscrit.

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX**LISTE DES ABREVIATIONS**

Résumé/Abstract

INTRODUCTION GENERALE 1**CADRE THEORIQUE 3****CHAPITRE I : LA MALADIE D'ALZHEIMER****1. Généralités 3**

1.1 Définition et épidémiologie 3

1.2 Etiologie 3

2. Altérations cognitives 4

2.1 Les troubles mnésiques 4

2.1.1 Mémoire épisodique 4

2.1.2 Mémoire sémantique 5

2.2 Les troubles des fonctions exécutives et attentionnelles 5

2.3 Les troubles des fonctions instrumentales 7

2.3.1 Langage 7

2.3.2 Aptitudes visuo-spatiales 7

2.3.3 Praxies 8

3. Physiopathologie 8

3.1 Altérations au niveau macroscopique 8

3.2 Altérations au niveau microscopique 10

3.2.1 Les plaques amyloïdes 10

3.2.2 Les dégénérescences neurofibrillaires 13

CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA MA**1. Les traitements pharmacologiques symptomati-ques de la MA 17**

1.1 Médicaments cholinergiques 19

1.1.1 L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer 19

1.1.2 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 20

1.2 Médicament glutamatergique 20

1.2.1 Le rôle du glutamate dans la MA 20

1.2.2 La memantine : un antagoniste glutamatergique 21

2. Les limites des traitements symptomatiques actuellement commercialisés 22**3. Les nouvelles stratégies thérapeutiques en phase de développement clinique 24**

3.1 Les stratégies thérapeutiques ciblant les neurotransmetteurs 24

3.1.1 L'acétylcholine 24

3.1.2 La sérotonine 25

3.1.3 La dopamine 26

3.1.4 Le GABA 26

3.1.5 L'histamine 27

3.2 Les stratégies thérapeutiques ciblant les mécanismes physio-pathologiques « *Disease-modifying treatments* » 283.2.1 Les stratégies thérapeutiques axées sur le peptide A β 28

3.2.2 Les stratégies thérapeutiques axées sur la protéine tau 29

3.2.3 L'immunothérapie 30

3.2.4 Autres alternatives thérapeutiques 32

4. Les nouvelles approches visant à affiner l'évaluation de candidats médicaments de la MA en phase de développement clinique 37

4.1 Généralités sur le développement clinique 37

4.1.1 Les différentes phases d'étude clinique 37

4.1.2 L'évaluation cognitive comme modèle actuel d'étude de l'efficacité clinique	39
4.2 Les modèles inducteurs d'un déclin cognitif.....	42
4.2.1 Le modèle pharmacologique de la scopolamine et ses limites.....	42
4.2.2 Les alternatives non pharmacologiques (Challenge models)	43
4.3 Les outils d'exploration cérébrale fonctionnelle	49
4.3.1 La Tomographie par émission de positons.....	49
4.3.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	50
4.3.3 L'électroencéphalographie	51

CHAPITRE III : L'EEG COMME METHODE D'EXPLORATION DYNAMIQUE DES PROCESSUS COGNITIFS

1. Généralités sur l'électroencéphalographie (EEG)	52
1.1 Principe de l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale	52
1.2 Avantages et inconvénients de l'EEG.....	53
2. Le traitement du signal EEG	54
2.1 La modélisation mathématique du signal EEG	54
2.2 La décomposition temps-fréquence du signal EEG.....	56
2.3 Analyse de l'activité évoquée.....	56
2.4 Analyse de l'activité induite	57
2.4.1 Analyse de la puissance spectrale liée à l'événement.....	60
2.4.2 Analyse du niveau de cohérence de phase	61
3. Les potentiels évoqués cognitifs	62
3.1 Différentes ondes	62
3.1.1 L'onde N100.....	62
3.1.2 L'onde P200	63
3.1.3 L'onde N200.....	63
3.2 L'onde P300	64
3.2.1 Généralités.....	64
3.2.2 L'onde P3a	65
3.2.3 L'onde P3b	65
3.2.4 Régions cérébrales impliquées dans la génération de l'onde P300	66
4. Implication des rythmes EEG dans les processus cognitifs	68
4.1 Présentation des différents rythmes	68
4.1.1 Le rythme delta.....	69
4.1.2 Le rythme thêta.....	69
4.1.3 Le rythme alpha	70
4.1.4 Le rythme bêta.....	70
4.1.5 Le rythme gamma	70
4.2 Electrogénèse des oscillations corticales	70
4.2.1 Neurophysiologie du thalamus et du cortex cérébral.....	70
4.3 Oscillations thalamo-corticales et vigilance.....	73
4.4 Implication des neurotransmetteurs dans la génération et la modulation des oscillations corticales	74
4.5. Phénomènes de synchronisation et de désynchronisation liée à l'événement.....	76
4.5.1 Généralités.....	76
4.5.2 Fondements neurophysiologiques	77
4.5.3 Signification des ERS/ERD dans les différents rythmes	78

CHAPITRE IV : EEG, TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA MA ET PRIVATION DE SOMMEIL

1. Les effets des traitements symptomatiques actuels de la MA sur l'activité EEG	85
1.1 Données chez l'animal	85
1.1.1 Effets sur la cognition	85
1.1.2 Effets sur l'activité EEG de repos	85
1.1.3 Effets sur l'activité EEG dynamique	86
1.2 Données chez l'humain	87

1.2.1 Chez le patient	87
1.2.2 Chez le volontaire sain	93
2. Les marqueurs EEG du déclin cognitif induit par une privation de sommeil : données chez l'animal et chez l'humain sain.....	98
2.1 Données chez l'animal	98
2.2 Données chez l'humain sain	99
2.2.1 En EEG resting-state.....	99
2.2.2 En potentiels évoqués cognitifs	101
OBJECTIFS	103
METHODOLOGIE, RESULTATS ET DISCUSSION DE L'ETUDE I	104
<u>CHAPITRE I : METHODOLOGIE DE L'ETUDE I</u>	
1. Participants et procédure de l'étude	104
1.1 Participants	104
1.2 Procédure.....	105
2. Tâches expérimentales	106
2.1 Tâche attentionnelle auditive.....	106
2.1.1 Présentation de la tâche	106
2.1.2 Déroulement de la tâche.....	106
2.2 Tâche attentionnelle visuelle	107
2.2.1 Présentation de la tâche.....	107
2.2.2 Déroulement de la tâche.....	107
3. Acquisition des signaux EEG.....	108
4. Pré-traitements des signaux EEG.....	109
4.1 Tâche attentionnelle auditive.....	109
4.2 Tâche attentionnelle visuelle	110
5. Analyses des signaux EEG.....	111
5.1 Transformation des signaux EEG en Current Source Density	111
5.2 Analyse des potentiels évoqués cognitifs.....	112
5.2.1 Tâche attentionnelle auditive.....	112
5.2.2 Tâche attentionnelle visuelle	112
5.3 Analyses temps-fréquence.....	112
5.3.1 ERSP	113
5.3.2 ITC.....	113
5.3.3 Caractéristiques des analyses temps-fréquence.....	114
6. Evaluation cognitive.....	115
7. Analyses statistiques.....	123
7.1 Données comportementales.....	123
7.1.1 Tâche attentionnelle auditive.....	123
7.1.2 Tâche attentionnelle visuelle	123
7.2 Potentiels évoqués cognitifs (PECs)	123
7.2.1 Tâche attentionnelle auditive.....	123
7.2.2 Tâche attentionnelle visuelle	124
7.3 Résultats issues des analyses temps-fréquence	124
7.3.1 Tâche attentionnelle auditive.....	124
7.3.2 Tâche attentionnelle visuelle	125
7.4 Données neuropsychologiques	125

CHAPITRE II : RESULTATS DE L'ETUDE I

1. Tâche attentionnelle auditive..... 126
 1.1 Données comportementales..... 126
 1.2 Analyses des potentiels évoqués cognitifs en CSD (CSD-PEC)..... 126
 1.3 Analyses temps-fréquence..... 128
 1.3.1. Topographies de scalp CSD-ERSP et -ITC..... 128
 1.3.2 ACP sur les données CSD-ERSP 131

2. Tâche attentionnelle visuelle..... 135
 2.1 Données comportementales..... 135
 2.2 Analyses des potentiels évoqués cognitifs en CSD (CSD-PEC)..... 136
 2.3 Analyses temps-fréquence..... 138
 2.3.1. Topographies de scalp CSD-ERSP et -ITC..... 138
 2.3.2 ACP sur les données CSD-ERSP 141

3. Tests neuropsychologiques..... 144

CHAPITRE III : DISCUSSION DE L'ETUDE I

1. Analyse des données psycho-comportementales et des pees 147

2. Analyses temps-frequence des activites evoquees 150
 2.1 Les bandes delta (2-4 Hz) et theta (5-7 Hz) 150
 2.2 La bande alpha (8-14 Hz)..... 153

3. Analyses temps-frequence des activites induites 156
 3.1 Les bandes delta (2-4 Hz) et theta (5-7 Hz) 156
 3.2 La bande alpha (8-14 Hz)..... 157
 3.3 La bande beta (15-30 Hz)..... 159
 3.4 La bande gamma (31-45 Hz)..... 162

4. Synthèse des résultats de l'étude I 162

METHODOLOGIE, RESULTATS ET DISCUSSION DE L'ETUDE II..... 163

CHAPITRE I : METHODOLOGIE DE L'ETUDE II

1. Participants et procédure de l'étude 163
 1.1 Participants 163
 1.2 Procédure..... 164

2. Tâche expérimentale 165

3. Acquisition des signaux EEG..... 166

4. Pré-traitement des signaux EEG 166

5. Analyses des signaux EEG 167
 5.1 Analyse des potentiels évoqués cognitifs (PECs)..... 167
 5.2 Analyses temps-fréquence..... 168

6. Analyses statistiques..... 168
 6.1 Données comportementales..... 168
 6.2 Potentiels évoqués cognitifs 169
 6.3 Résultats issus des analyses temps-fréquence 169

CHAPITRE II : RESULTATS DE L'ETUDE II

1. Données comportementales	171
1.1 Données polysomnographiques	171
1.2 Tâche attentionnelle auditive.....	171
2. Analyses des potentiels évoqués cognitifs (PECs)	174
3. Analyses temps-fréquence.....	177
3.1 Etude de l'effet de la privation de sommeil	177
3.1.1 Les bandes delta (2-4 Hz) et theta (5-7 Hz)	182
3.1.2 La bande α (8-14 Hz)	182
3.1.3 La bande β (15-30 Hz).....	182
3.2 Etude de l'effet du modafinil couplé à la privation de sommeil	183
3.2.1 Les bandes delta (2-4 Hz) et theta (5-7 Hz)	187
3.2.2 La bande α (8-14 Hz)	187
3.2.3 La bande β (15-30 Hz).....	187

CHAPITRE III : DISCUSSION DE L'ETUDE II

1. Analyse de l'effet de la privation de sommeil.....	188
1.1 Analyse des données comportementales	188
1.2 Analyse des potentiels évoqués cognitifs.....	189
1.3 Analyse temps-fréquence	190
1.3.1 Analyse des activités évoquées	190
1.3.2 Analyse des activités induites.....	192
2. Analyse de l'effet du modafinil couple à la PS	194
2.1 Analyse des données comportementales	194
2.2 Analyse des potentiels évoqués cognitifs.....	196
2.3 Analyse temps-fréquence	197
2.3.1 Analyse des activités évoquées	197
2.3.2 Analyse des activités induites.....	198
3. Synthèse des résultats de l'étude II.....	200
DISCUSSION GENERALE	202
1. Mise en relation des données des deux études.....	202
2. Considérations méthodologiques	205
2.1 Limites liées au paradigme oddball	205
2.2 Limites liées aux participants	206
2.3 Utilisation des transformations CSD	206
2.4 Limites des analyses statistiques	207
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES	208
REFERENCES	211

ANNEXES250

Annexe 1 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo	250
Annexe 2 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-N100 pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo (70-140 ms).....	251
Annexe 3 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo (250-450 ms).....	252
Annexe 4 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main gauche)	253
Annexe 5 : Topographies de scalp ITC du stimulus fréquent.....	254
Annexe 6 : Topographies de scalp ERSP du stimulus fréquent.....	255
Annexe 7 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus fréquent	256
Annexe 8 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo	258
Annexe 9 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo (350-600 ms).....	259
Annexe 10 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo	260
Annexe 11 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo (350-600 ms).....	261
Annexe 12 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible (réponse main droite)	262
Annexe 13 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main droite)	263
Annexe 14 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus cible (réponse main droite).....	264
Annexe 15 : Latence de l'onde N100 (70-140 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil	266
Annexe 16 : Amplitude de l'onde N100 (70-140 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil.....	267
Annexe 17 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo lors de la session sans privation de sommeil	268
Annexe 18 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo lors de la session sans privation de sommeil	270

Liste des figures

Figure 1 : Coupe coronale en imagerie par résonance magnétique illustrant une atrophie hippocampique9

Figure 2 : Voie de maturation du peptide A β (adaptée de Cárdenas-Aguayo *et al.*, 2014) 11

Figure 3 : L’hypothèse de la cascade amyloïde 12

Figure 4 : Progression des dépôts amyloïdes (d’après Braak et Braak, 1991) 13

Figure 5 : L’évolution des dégénérescences neurofibrillaires dans la MA (Delacourte, 2003) 15

Figure 6 : Evolution des troubles cognitifs dans la MA en fonction de la distribution des DNF 16

Figure 7 : Médicaments de la maladie d’Alzheimer en développement en 2010 36

Figure 8 : Principe de l’enregistrement EEG (Bear, Connors et Paradiso, 2007).....52

Figure 9 : Représentation schématique des résolutions spatiale et temporelle53

Figure 10 : Illustration du signal sinusoïdal55

Figure 11 : Représentation du signal EEG dans le domaine temps-fréquence56

Figure 12 : Etapes de traitement du signal EEG pour l’obtention58

Figure 13 : Représentation des modifications EEG liées à l’événement (Makeig *et al.*, 2004).....59

Figure 14 : Exemple d’analyse temps-fréquence obtenue par l’ERSP 60

Figure 15 : Exemple d’analyse temps-fréquence obtenue par l’ITC 61

Figure 16 : Représentation de potentiels évoqués cognitifs (électrode Cz)..... 66

Figure 17 : Illustration des différents rythmes EEG 69

Figure 18 : Bases physiologiques de la génération des activités « évoquées » et « induites »77

Figure 19 : Analyses des sources électriques corticales de sujets normaux âgés 88

Figure 20 : Analyse des sources électriques corticales de patients Alzheimer répondeurs 91

Figure 21 : Analyse des connectivités pour le traitement des stimuli distracteurs « visages »97

Figure 22 : Proposition d’un modèle de génération des rythmes EEG en resting-state (yx fermés) .. 100

Figure 23 : Procédure expérimentale de l’étude 1 106

Figure 24 : Paradigme oddball auditif à 2 stimuli 107

Figure 25 : Paradigme oddball visuel à 3 stimuli 108

Figure 26 : EEG 58 voies selon le système 10/10..... 109

Figure 27 : Grand moyennage des CSD-PECs pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo. 127

Figure 28 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible (réponse main droite) 129

Figure 29 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main droite). 131

Figure 30 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus cible (réponse main droite) 134

Figure 31 : Grand moyennage des CSD-PEC 137

Figure 32 : Topographies de scalp ITC du stimulus distracteur. 139

Figure 33 : Topographies de scalp ERSP du stimulus distracteur. 140

Figure 34 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus distracteur. 143

Figure 35 : Procédure expérimentale de l’étude II 165

Figure 36 : EEG 25 voies selon le système 10/20..... 166

Figure 37 : Représentation graphique des réponses comportementales à la tâche oddball auditive (temps de réponse, faux positives, cibles détectées et taux d’omissions) entre les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil 172

Figure 38 : Grand moyennage des PECs pour le stimulus cible dans les conditions modafinil 175

Figure 39 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans la condition placebo 180

Figure 40 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans la condition placebo 181

Figure 41 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo .185

Figure 42 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo .186

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des traitements symptomatiques de la MA	18
Tableau 2 : Exemple de <i>Disease modifiers</i> en Phase II et III de développement pour la MA	35
Tableau 3 : Résumé des ERS/ERD reportés au sein des différents rythmes	84
Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'étude I.....	105
Tableau 5 : Caractéristiques des différents tests neuropsychologiques utilisés dans l'étude 1.....	122
Tableau 6 : Performances à la tâche attentionnelle auditive.	126
Tableau 7 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300.....	128
Tableau 8 : Performances à la tâche attentionnelle visuelle	136
Tableau 9 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300.....	138
Tableau 10 : Comparaison des différents tests neuropsychologiques	146
Tableau 11 : Caractéristiques des enregistrements polysomnographiques	171
Tableau 12 : Performances à la tâche attentionnelle auditive	172
Tableau 13 : Latence de l'onde P300 (250-450 ms) pour le stimulus cible	176
Tableau 14 : Amplitude de l'onde P300 (250-450 ms) pour le stimulus cible.....	176

Aβ	amyloïde bêta
ACh	acétylcholine
ACP	analyses en composantes principales
ADAS-Cog	<i>cognitive subscale of Alzheimer disease assessment scale</i>
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	autorisation de mise sur le marché
AP	avec privation de sommeil
APP	<i>amyloid protein precursor</i>
ATP	adénosine triphosphate
AVLT	<i>memory Rey auditory verbal learning test</i>
BACE	<i>beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme</i>
BADLS	<i>Bristol activities of daily living scale</i>
BNA	<i>brain network activation</i>
BOLD	<i>blood oxygenated level dependent</i>
BuChE	butyrylcholinestérase
CANTAB	<i>Cambridge neuropsychological test automated battery</i>
CP	composante principale
CSD	<i>current source density</i>
dB	décibel
DMS	<i>delayed matching to sample</i>
DNF	dégénérescences neurofibrillaires
EEG	électroencéphalographie ou électroencéphalographique
EMA	<i>european medicines agency</i>
ERD	<i>event-related desynchronization</i>
ERP	event-related potential
ERS	<i>event-related synchronization</i>
ERSP	<i>event-related spectral perturbation</i>
ET	écart-type
FDA	food and drug administration
FDG	fluorodesoxyglucose
FPD	fronto-pariétal dorsal
FPV	fronto-pariétal ventral
FWE	<i>family-wise-error rate</i>
GABA	acide gamma amino-butérique
GRECO	groupe de réflexion sur les évaluations cognitives
IACHÉ	inhibiteur de l'acétylcholinestérase
IRMf	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISI	intervalle inter-stimuli
ITC	<i>inter-trial coherence</i>
LORETA	<i>low resolution electrical tomography</i>

MA	maladie d'Alzheimer
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
MDT	mémoire de travail
MMN	<i>mismatch negativity</i>
MMSE	<i>mini mental state examination</i>
MoCA	<i>Montreal cognitive assessment</i>
MOD	modafinil
MOT	<i>motor screening</i>
NBT	neuropsychological test battery
NMDA	<i>N-méthyl-D-aspartate</i>
PAL	<i>paired associates learning</i>
PE	potentiel évoqué
PEC	potentiel évoqué cognitif
PLB	placebo
PRM	<i>pattern recognition memory</i>
PS	privation de sommeil
PSG	polysomnographie
REM	<i>rapid eyes movements</i>
RTI	<i>reaction time</i>
RVP	<i>rapid visual information processing</i>
SEEG	stéréo-electroencéphalographie
SMT_r	stimulation magnétique transcrânienne répétitive
SNC	système nerveux central
SP	sans privation de sommeil
SRM	<i>spatial recognition memory</i>
swLORETA	<i>standardized-weight LORETA</i>
SWM	<i>spatial working memory</i>
tau	<i>tubuline associated unit</i>
TEP	tomographie par émission de positons
TMT	<i>trail making test</i>
TST	temps de sommeil total
VD	variables dépendante
VE	variance expliquée
VI	variable indépendante
WAIS	<i>Wechsler adult intelligence scale</i>

Les traitements pharmacologiques symptomatiques de la maladie d'Alzheimer (MA) actuellement commercialisés ont un effet modeste sur le fonctionnement cognitif. De plus, le développement clinique de nouveaux composés plus efficaces est freiné par l'absence de critères prédictifs pour juger précocement de leur efficacité clinique.

Dans ce contexte, l'électroencéphalographie (EEG) pourrait constituer un bio-marqueur suffisamment sensible pour identifier précocement (Phase I) le potentiel thérapeutique d'une nouvelle molécule sur le fonctionnement cognitif. De plus, la difficulté pour détecter des améliorations subtiles dans les performances cognitives en Phase I (*i.e.* chez des sujets sains) pourrait être palliée par le développement de paradigmes expérimentaux, tels que la privation de sommeil (PS), visant à induire des déficits cognitifs réversibles chez le sujet sain.

Ainsi, l'EEG et l'EEG couplée à la privation de sommeil (PS) seraient des stratégies innovantes et pertinentes pour juger et prédire l'efficacité clinique d'une molécule en Phase I.

Dans ce travail de thèse, nous tentons de juger de la pertinence de telles stratégies en identifiant, chez des sujets sains, des marqueurs EEG du fonctionnement cognitif liés soit (1) à la prise d'un médicament ayant un effet sur la cognition, (2) soit à l'induction d'un déclin cognitif réversible, (3) soit à l'effet concomitant des deux paramètres. Pour y parvenir, deux études ont été réalisées.

Dans une première étude, l'effet du donepezil sur l'activité électrique corticale a été étudié chez 30 volontaires adultes, jeunes et sains. Ces volontaires ont été traités par donepezil (5 mg/jour per os) (*vs.* placebo) pendant 15 jours suivant une procédure en double aveugle, randomisée et en cross-over.

A la fin de la période de traitement, un EEG (58 voies) a été réalisé au cours de deux tâches attentionnelles (auditive et visuelle). Les potentiels évoqués cognitifs (PEC), la cohérence de phase inter-essais (ITC) et la perturbation spectrale liée à l'événement (ERSP) ont ensuite été calculés.

Dans une deuxième étude, l'effet d'une PS a été étudié chez 36 volontaires adultes, jeunes et sains. De plus, l'effet d'un médicament ayant un effet bien connu sur la cognition (en particulier sur la vigilance), le modafinil, a également été étudié sur cette PS.

Suite à une PS de 24 h, les participants se sont vus administrer une dose de modafinil (200 mg en prise unique) (*vs.* placebo) suivant une procédure en double aveugle, randomisée et en cross-over. Un EEG (25 voies) a été réalisé au cours d'une tâche attentionnelle auditive (identique à celle de l'étude I) avant et après la PS. Les PEC, l'ITC et l'ERSP ont ensuite été calculés.

Grâce à ces deux études, nous avons identifié, à l'échelle de groupe, des marqueurs EEG de la cognition liés soit à l'induction d'un déclin cognitif (induit par une PS), soit à l'intervention pharmacologique ciblant le système cholinergique (donepezil) ou différents neurotransmetteurs

(modafinil). L'ensemble de ces marqueurs porterait sur la modulation de l'activité corticale au sein du réseau fronto-pariétal ventral, connu pour régir les processus attentionnels et exécutifs. Nous avons également confirmé que ce réseau serait sous-tendu par des activités oscillatoires δ/θ et α . L'efficacité cognitive serait le reflet de l'intégrité de ce réseau.

Nous avons conclu que l'EEG pouvait être un outil suffisamment sensible pour détecter des changements subtils dans les processus neurocognitifs de participants adultes, jeunes et sains suivant l'administration d'un traitement de la MA et de manière plus générale suivant l'administration d'un médicament ayant un effet sur la cognition lorsqu'un déclin cognitif est provoqué (PS).

Sous réserve de réplication des résultats et d'analyses complémentaires, l'EEG ainsi que l'EEG couplée à la PS pourraient constituer des outils additionnels à l'évaluation cognitive pour prédire l'efficacité de nouveaux candidats médicaments de la MA avant l'initiation des Phases II/III des essais cliniques.

Symptomatic pharmacological treatments currently marketed for Alzheimer's disease (AD) have a modest effect on cognitive functioning. In addition, the clinical development of new and more effective compounds is hampered by the lack of predictive criteria to judge their early clinical efficacy.

In this context, electroencephalography (EEG) could be a sufficiently sensitive biomarker to identify in an early stage (*i.e.* Phase I) the therapeutic potential of a new molecule on cognitive functioning. In addition, the difficulty to detect subtle improvements in cognitive performance in Phase I (*i.e.* in healthy subjects) could be overcome by the development of experimental paradigms such as sleep deprivation (SD), to induce cognitive deficits, still reversible in healthy subjects.

EEG and EEG coupled with sleep deprivation (SD) would be innovative and relevant strategies to determine and predict the clinical effectiveness of a molecule in Phase I.

In this work, we try to determine the relevance of such strategies by identifying, in healthy subjects, EEG markers of cognitive functioning related to (1) either the taking of a cognitive drug, (2) or the induction of a reversible cognitive decline, (3) or concomitant effects of the two parameters. In order to do that, two studies were performed.

In a first study, the effect of donepezil on cortical electrical activity was studied in 30 young, healthy adult volunteers. These volunteers were treated with donepezil (5 mg/day orally) (*vs.* placebo) for 15 days following a double-blind, randomized, cross-over trial.

At the end of the treatment period, an EEG (58 electrodes) was performed during two attentional tasks (auditory and visual). Event-related potentials (ERP), the inter-trial coherence (ITC) and the event-related spectral perturbation (ERSP) were then calculated.

In a second study, the effect of SD was studied in 36 young, healthy adult volunteers. In addition, the effect of a cognitive drug (involving high alertness), the modafinil was also studied on this SD.

Following a SD of 24 h, the participants were administered a dose of modafinil (200 mg in a single dose) (*vs.* placebo) in a double-blind, randomized, cross-over trial. An EEG (25 electrodes) was performed in a hearing attentional task (identical to that of Study 1) before and after the PS. The ERP, ITC and ERSP were then calculated.

Through these two studies, we have found, at the group level, cognitive EEG markers related either to the induction of cognitive decline (SD) or pharmacological intervention targeting cholinergic system (donepezil) or several neurotransmitters (modafinil). All these markers would concern the modulation of cortical activity in the ventral frontoparietal network, known to regulate attentional and

executive processes. We also confirmed that the network is underlying by δ/θ and α oscillatory activities. The cognitive efficiency would reflect the integrity of the network.

We conclude that EEG is a sufficiently sensitive tool to detect subtle changes in neurocognitive processes of young, healthy adult volunteers, following the administration of a treatment of AD and more generally following the administration of a drug having an effect on cognition when cognitive decline is caused (SD).

EEG and EEG coupled with SD could constitute additional tools to the current cognitive assessment for predicting the efficacy of new drug candidates for AD before initiation Phases II/III clinical trials. However, the present works needs to be replicated so that the EEG markers described here can be validated so as to be used in drug trials.

INTRODUCTION GENERALE

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative causant la perte progressive et irréversible des fonctions cognitives et en particulier de la mémoire. Actuellement, les thérapies pharmacologiques ciblant cette maladie sont encore limitées à l'amélioration ou à la stabilisation des performances cognitives et à l'atténuation des symptômes neuropsychiatriques.

Quatre traitements symptomatiques sont actuellement commercialisés : trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHes) (donepezil, galantamine et rivastigmine) et un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) (memantine). Cependant, compte-tenu de l'étendue et de la nature multifocale de la neurodégénérescence, l'efficacité de ces médicaments reste modeste.

Récemment, de nouvelles stratégies thérapeutiques (*disease-modifying approach*) visant à modifier (voir arrêter) la progression de la maladie se sont développées. Ces approches ciblent certains mécanismes physiopathologiques de la MA tels que les plaques amyloïdes ou encore les dégénérescences neurofibrillaires. Bien que certains composés issus de ces approches aient montré des résultats très prometteurs en Phase d'étude pré-clinique (*i.e.* chez l'animal), aucune de ces stratégies n'a encore prouvé clairement son efficacité lors des Phases d'étude clinique (*i.e.* chez l'homme).

Dans ce contexte, le développement de nouveaux traitements symptomatiques reste nécessaire. Cependant, la recherche clinique de nouvelles molécules a été confrontée à des difficultés méthodologiques. Avant d'être testés chez des groupes de patients (*i.e.* Phases II et III des essais cliniques), les candidats-médicaments sont évalués d'abord chez l'animal (*i.e.* Phase préclinique) puis chez le sujet sain (*i.e.* Phase I). De nombreuses molécules présentant une efficacité clinique prometteuse en phases précoces de développement (*i.e.* Phase préclinique et Phase I) se sont finalement avérées inefficaces lors des tests chez les patients.

Les Phases II et surtout III des études cliniques sont très coûteuses et chronophages. Le risque est d'investir des moyens et des ressources dans une molécule qui présenterait finalement une faible efficacité clinique en Phase III. Il est donc crucial de savoir s'il faut procéder ou non au passage de la Phase I aux Phases II et III (Go/noGo) pour une molécule donnée.

Actuellement, ce sont les tests neuropsychologiques qui sont approuvés pour établir l'efficacité clinique d'un agent thérapeutique de la MA. Cependant ces tests ne présentent pas des qualités psychométriques optimales. Ils manquent par exemple souvent de sensibilité pour révéler des améliorations subtiles dans les performances cognitives chez les volontaires sains et chez les patients. De plus leur utilisation repose en grande partie sur une composante verbale. Le fait qu'il n'y ait pas d'équivalent chez l'animal rend donc complexe la mise en relation des résultats obtenus en phase préclinique et en Phase I. Par conséquent, la prédiction du potentiel thérapeutique dans les Phases II et III est difficile.

Dans ce contexte, l'addition à l'évaluation cognitive de mesures issues de l'électroencéphalographie (EEG) apparaît pertinente dans le processus de développement clinique. En effet, certaines variations de l'activité EEG au repos ou lors de tâches cognitives constituent des marqueurs du fonctionnement cognitif. Compte-tenu de son excellente résolution temporelle, l'EEG fournit des mesures objectives de l'activité cérébrale quasiment en temps réel sans les biais liés à l'évaluation cognitive. Les mesures obtenues sont également reproductibles à la fois chez l'homme et chez l'animal. Par conséquent, l'intégration de l'EEG dans les essais cliniques permettrait d'optimiser le processus de développement en identifiant précocement (déjà en Phase I) un candidat prometteur ou au contraire en éliminant des composés inefficaces.

Par ailleurs, la difficulté pour détecter des améliorations subtiles dans les performances cognitives en Phase I a conduit certains chercheurs à proposer des paradigmes expérimentaux visant à induire des déficits cognitifs réversibles chez le sujet sain. Dans ce contexte l'induction d'une privation de sommeil (PS) chez ce type de sujet apparaît pertinente. De nombreuses études ont montré que la PS provoque des déficits cognitifs similaires à ceux présents dans la MA. L'utilisation de ce paradigme en Phase I permettrait donc de prédire l'efficacité d'un candidat médicament dans les phases II et III. L'utilisation combinée de la PS et de l'EEG en Phase I apparaît également pertinente dans la mesure où certaines mesures EEG semblent sensibles aux effets de la PS chez le volontaire sain.

Cependant, pour être utilisées dans le processus de développement clinique, l'EEG et la PS doivent au préalable être testées et validées sur les traitements actuels de la MA à la fois chez le volontaire sain et chez le patient.

Dans le cadre de ce travail de thèse nous avons cherché à identifier chez le volontaire sain : des marqueurs EEG de l'effet du donepezil et de l'effet de la PS.

Dans notre partie théorique nous présenterons dans un premier temps la MA. Ensuite nous détaillerons les traitements pharmacologiques de la MA (actuels et à venir) ainsi que les paradigmes et les techniques pertinents pour améliorer le processus de développement de nouveaux médicaments. Puis, nous présenterons l'EEG et nous évoquerons certains aspects neurocognitifs des signaux EEG. Enfin nous détaillerons les marqueurs EEG connus des médicaments de la MA et ceux de la PS. Après avoir défini les objectifs de ce travail de thèse, nous détaillerons les méthodes utilisées. Nous présenterons ensuite nos résultats. Enfin nous terminerons par une discussion de l'ensemble de ces résultats avant de conclure.

CADRE THEORIQUE

CHAPITRE I

LA MALADIE D'ALZHEIMER

1. GENERALITES

1.1 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative entraînant la perte progressive et irréversible des neurones dans des zones localisées du cerveau. Cette perte neuronale est associée à un déclin cognitif progressif affectant en particulier la mémoire mais aussi l'attention, les fonctions exécutives et les fonctions instrumentales (Colette *et al.*, 2003). Ce déclin cognitif provoque une atteinte des relations sociales et une perte d'autonomie dans la vie quotidienne.

La MA toucherait d'avantage les femmes que les hommes (une femme sur quatre contre un homme sur cinq). Les zones géographiques les plus touchées sont la Chine, l'Europe de l'ouest et les Etats-Unis (Ferri *et al.*, 2005).

Cette maladie est la cause la plus fréquente de démence chez la personne âgée (environ 70% des cas de démence). Une enquête Delphi a révélé que 24 millions de personnes souffraient de démences en 2001 dans le monde. Depuis, ces chiffres ne cessent de croître et pourraient atteindre une valeur de 42,3 millions en 2020 et de 81,1 millions en 2040 (Ferri *et al.*, 2005). En 2010, 36 millions de personnes étaient atteintes de démences dans le monde et cela a engendré un coût économique global estimé à environ 605 milliards de dollars (Wimo *et al.*, 2013). Actuellement, plus de 40 millions cas de MA sont mondialement recensés et ceux-ci incluent plus de 40 % de la population de plus de 85 ans (Thies and Bleiler, 2011 ; 2013). Environ 900 000 personnes souffrent de la maladie d'Alzheimer aujourd'hui en France. Ces chiffres pourraient atteindre 1,3 million en 2020, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie.

1.2 ETIOLOGIE

A ce jour, il n'existe aucun consensus concernant l'étiologie de la MA. Toutefois, différents facteurs de risques ont été décrits (Sindi, Mangialasche et Kivipelto, 2015) :

- l'âge et le sexe (le risque d'apparition de la maladie est plus important chez les femmes de plus de 80 ans),
- les troubles vasculaires,
- le diabète,
- les troubles lipidiques,
- l'hypertension artérielle,
- le tabac et l'abus d'alcool.

2. ALTERATIONS COGNITIVES

2.1 LES TROUBLES MNESIQUES

2.1.1 MEMOIRE EPISODIQUE

Les troubles de la mémoire, et plus précisément les troubles de la mémoire épisodique, apparaissent à l'avant-plan du tableau clinique de la MA. La mémoire épisodique fait référence aux processus d'encodage, de stockage et de récupération d'informations ou d'événements personnellement vécus (Tulving, 1972 ; 2002).

Des études ont montré que les patients Alzheimer ont des performances déficitaires aux tests de mémoire épisodique (tâches de rappel libre, tests de reconnaissance, apprentissage de paires associées) (Salmon, 2000). La plupart de ces études ont rattaché les troubles de la mémoire épisodique à des perturbations de la consolidation mnésique et du stockage de nouvelles informations. Lors d'une tâche d'apprentissage d'une liste de mots (*California Verbal Learning Test*), les patients Alzheimer présentent des difficultés lors du rappel libre et lors de la phase de reconnaissance. Ces difficultés ont été d'avantage associées à la perturbation des processus de consolidation en mémoire plutôt qu'à des troubles de la récupération de nouvelles informations (Delis *et al.*, 1991). Une sensibilité plus importante à l'interférence, liée à la diminution de l'efficacité des processus d'inhibition, contribuerait également à la diminution des performances en mémoire épisodique. Cela pourrait par exemple mener à la production d'erreurs d'intrusion (le fait de donner un mot qui n'était pas dans la liste initiale) (Jacobs *et al.*, 1990 ; Delis *et al.*, 1991) et à l'utilisation d'informations sémantiques non pertinentes lors de la phase d'encodage (Dalla Barba et Goldblum, 1996).

Les altérations de la mémoire épisodique peuvent également se caractériser par des difficultés à apprendre de nouvelles informations (Petersen *et al.*, 1994 ; Jones, Livner et Bäckman, 2006). Au test « rappel libre - rappel indicé 16 items » (Grober et Buschke, 1987), les patients rappellent peu de mots lors du rappel immédiat et le bénéfice de l'indication est faible lors des rappels différés. De plus, il y a peu d'items cibles rappelés lors de la phase de reconnaissance. Les patients commettent également des erreurs d'intrusion à ce test. Ces patterns neuropsychologiques caractérisent l'atrophie hippocampique.

Avec l'avancée dans la maladie, la sensibilité à l'indication serait de plus en plus faible (Buschke *et al.*, 1997) et constituerait un critère de diagnostic différentiel avec le vieillissement normal (Grober et Buschke, 1987 ; Grober et Kawas, 1997) et avec d'autres types de démences (Pillon, *et al.*, 1993). Chez les personnes âgées saines, la diminution des performances en rappel libre (Jelicic, Craik et Moscovitch, 1996) peut être compensée par la présence d'indices sémantiques qui

supportent la récupération de l'information en mémoire (Woo et Schmitter-Edgecombe, 2009). Les processus d'encodage et de stockage apparaissent perturbés à l'avant-plan dans la MA, cependant certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'ensemble des processus de la mémoire épisodique (*i.e.* encodage, stockage et récupération) serait touché compte tenu de l'atteinte importante et précoce de la mémoire épisodique (Jones *et al.*, 2006).

2.1.2 MEMOIRE SEMANTIQUE

La mémoire sémantique regroupe la signification des mots ainsi que les connaissances générales des faits et des concepts acquis indépendamment de leur contexte (Tulving, 1972).

Des difficultés dans les processus de récupération de connaissances sémantiques ont été reportées aux premiers stades de la MA (Hodges, Salmon et Butters, 1992 ; Salmon, Butters et Cahn, 1999). Ce déclin est progressif et se caractérise principalement dans la vie quotidienne par une difficulté à nommer des objets ou des personnes. Les atteintes de la mémoire sémantique se caractériseraient non seulement par un trouble de la récupération de l'information stockée mais aussi par une perte du stock mnésique (Moreaud, 2006).

Sur le plan neuropsychologique, les troubles de la mémoire sémantique se manifestent :

- par un discours approximatif,
- par des paraphasies sémantiques (*i.e.* chat au lieu de chien)
- par la présence de réponses supra-ordonnées (animal au lieu de chien) dans les tâches de dénomination d'objets (Martin et Fedio, 1983 ; Bowles, Opler, Albert, 1987)
- ainsi que par des performances déficitaires dans des tâches de catégorisation sémantique (Aronoff *et al.*, 2006) et de fluences verbales (Henry, Crawford et Phillips, 2004).

Les perturbations en mémoire sémantique se caractérisent au début de la MA par la perte de la connaissance des attributs spécifiques des concepts (Flicker *et al.*, 1987). Avec l'évolution de la maladie ces perturbations deviennent liées à la perte de la connaissance globale catégorielle des concepts (Martin et Fedio, 1983). Ces déficits seraient liés aux lésions dans les régions corticales temporales, frontales et pariétales associatives dans lesquelles les connaissances sémantiques sont stockées de manière diffuse (Hodges and Patterson, 1995).

2.2 LES TROUBLES DES FONCTIONS EXECUTIVES ET ATTENTIONNELLES

Les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des processus mentaux permettant l'élaboration de stratégies, la manipulation mentale de l'information, la planification de tâches, la

flexibilité mentale, l'inhibition, la résolution de problèmes et la formation de concepts. Une perturbation importante du fonctionnement exécutif a été mise en évidence dans la MA. Plus précisément, cette perturbation est observée lors de tâches de résolution de problèmes (Rainville *et al.*, 2002) et de flexibilité mentale (Ashendorf *et al.*, 2008). Le déficit de flexibilité mentale surviendrait précocement dans la MA (Lefleche and Albert, 1995). Des études ont également montré qu'il existait un déficit dans des tâches associant la résolution de problèmes et la flexibilité mentale, telles que « le test de la tour de Londres » (Lange *et al.*, 1995), le « Wisconsin Card Sorting-Test » (version modifiée) (Bondi *et al.* 1993), le « Trail Making Test » (partie B) et les « matrices progressives de Raven » (Grady *et al.* 1988).

Durant des tâches de mémoire, il a été montré que des troubles exécutifs associés à un déficit mnésique lors du rappel différé peuvent être prédictifs d'une progression vers une MA (Albert, 1996). Les perturbations du fonctionnement exécutif sont liées à la physiopathologie de la MA, et plus précisément aux dégénérescences neurofibrillaires présentes dans le cortex préfrontal. En effet, ce type de lésions est particulièrement prononcé dans le cortex préfrontal de patients Alzheimer présentant un déficit exécutif précoce important (Johnson *et al.* 1999 ; Waltz *et al.* 2004). La diminution de l'efficacité du fonctionnement exécutif serait pour certains chercheurs l'un des marqueurs les plus précoces de la MA (Perry et Hodges, 1999 ; Bäckman *et al.*, 2005).

Des troubles de la mémoire de travail (MDT) sont également observés dans la MA. Le concept de MDT fait référence au stockage temporaire d'informations verbales (« boucle phonologique ») et visuelles (« calepin visuo-spatial ») pouvant être manipulées par un système attentionnel superviseur (« administrateur central »). Ce système est également rattaché à des informations en mémoire à long terme (« tampon épisodique ») (Baddeley, 2003).

Dans la MA, les capacités de maintien de l'information en MDT sont préservées aux stades légers (Morris, 1984) mais deviennent progressivement altérées (Belleville, Peretz et Malenfant, 1996). En revanche, les capacités de manipulation des informations en MDT sont déficitaires dès le début de la maladie (Carlesimo *et al.*, 1998). Cela est corroboré par le fait que les patients Alzheimer réussissent des tâches d'empan mnésique « endroit » (répétition d'une série de chiffres dans le même ordre) mais sont en difficulté face à des tâches d'empan « envers » (répétition d'une série de chiffres en ordre inversé) (Cherry *et al.* 2002).

Aux stades légers, les patients ont également des difficultés pour réaliser des tâches attentionnelles complexes (*i.e.* réalisation de deux tâches en simultané « paradigme de double tâche ») (Parasuraman and Haxby 1993 ; Perry and Hodges 1999). En revanche l'attention soutenue est généralement préservée jusqu'à des stades avancés de la MA. Aux stades sévères de la MA, les processus de la MDT deviennent perturbés (Baddeley *et al.* 1991 ; Collette *et al.* 1999).

2.3 LES TROUBLES DES FONCTIONS INSTRUMENTALES

2.3.1 LANGAGE

Des troubles du langage sont également retrouvés dans la MA. Ce sont principalement des troubles de l'expression et de la communication dans le langage spontané qui se caractérisent par des productions erronées (anomie), des périphrases (Appell, Kertesz et Fisman, 1982), des manques du mot (Forbes-McKay et Venneri, 2005) et des phrases plus courtes (Blanken *et al.*, 1987). Dès le début de la MA, les patients présentent, lors des tâches de dénomination, des troubles de la production langagière tels que des paraphasies sémantiques (*i.e.* chat au lieu de chien) (Martin et Fedio, 1983 ; Balthazar, Cendes et Damasceno, 2008). La compréhension (écrite et orale) peut également être altérée (Kempler *et al.*, 1998 ; Martin & Fedio, 1983). L'étude de production écrite de patients Alzheimer a également révélé la présence de paraphasies sémantiques (Croisile *et al.*, 1996) et phonologiques (Hughes *et al.*, 1997). Leur production écrite peut également se caractériser par des phrases plus courtes perdant en complexité (Croisile *et al.*, 1996). Les patients Alzheimer présentent également des difficultés pour lire des mots irréguliers qui ne présentent pas de correspondance grapho-phonologique (Patterson *et al.*, 1994). Toutefois, les difficultés en écriture et en lecture surviennent plus tardivement que les troubles du langage oral (Patterson *et al.*, 1994).

Il existe également des perturbations de l'initiation verbale mais celles-ci sont d'avantage imputables aux troubles de la mémoire sémantique (troubles de l'accès au stock sémantique) (Monsch *et al.*, 1992 ; Henry *et al.*, 2004 ; 2005).

2.3.2 APTITUDES VISUO-SPATIALES

Les patients Alzheimer présentent tôt ou tard des perturbations des aptitudes visuo-spatiales (Cronin-Golomb et Amick, 2001). Ces troubles surviennent généralement après l'apparition des déficits mnésiques, exécutifs et attentionnels. Cependant une étude a montré que ces troubles pouvaient se produire précocement, voire même durant les stades pré-cliniques de la MA (Johnson *et al.* 2009). Les perturbations visuo-spatiales peuvent être mises en évidence lors de tâches visuo-constructives, visuo-perceptives et d'orientation visuelle. Le déficit visuo-perceptif serait en partie lié à la perte de connexions entre les structures corticales impliquées dans le traitement de l'information (Morrison *et al.*, 1991). En effet, les patients Alzheimer sont en difficulté lors des tâches de recherche visuelle dont le but est d'identifier rapidement des stimuli cibles basés sur deux ou plusieurs caractéristiques traitées par des régions corticales différentes (*e.g.* couleur et forme). Cependant, ils ne présentent aucune difficulté quand il s'agit d'identifier les cibles sur la base d'une seule caractéristique (Treisman 1996; Foster *et al.*, 1999).

Des déficits dans le traitement des informations visuelles ainsi que dans l'attention sélective et partagée ont également été observés chez les patients Alzheimer (Greenwood *et al.*, 1997 ; Parasuraman et Greenwood, 1998). Des déficits lors de tâches de détection de mouvements visuels ont été mis en évidence chez des patients présentant des troubles cognitifs légers de la mémoire (MCI pour *Mild Cognitive Impairment*). Ces troubles étaient amplifiés chez les patients MCI qui ont ensuite évolués vers une MA. Il a donc été suggéré que ce type de symptômes pouvaient constituer un marqueur potentiellement prédictif d'une MA (Mapstone, Steffenella et Duffy, 2003).

Certains patients Alzheimer peuvent également présenter une agnosie visuelle (*i.e.* déficit de la reconnaissance de formes auparavant connues : objets, visages) lors de tâches de reconnaissance de visages (Kurylo *et al.*, 2003). Des troubles de l'intégration spatiale ont également été observés lorsqu'il est demandé aux patients de décrire des scènes visuelles (Lee *et al.*, 2007) ou d'apprécier l'orientation de lignes (Ska *et al.*, 1990).

2.3.3 PRAXIES

Les troubles praxiques (déficit dans l'exécution de mouvements volontaires) surviennent tardivement dans la MA. Ils entraînent un véritable handicap dans la vie quotidienne perturbant les déplacements, l'alimentation, l'habillement et l'hygiène. L'évaluation des praxies chez les patients Alzheimer met en évidence une apraxie idéomotrice (*i.e.* déficit dans la réalisation sur commande verbale d'un geste sans utilisation d'objet) ainsi qu'une apraxie idéatoire (déficit dans la réalisation de gestes complexes impliqués dans la manipulation d'objets) (Rapcsak, Crowell & Rubens, 1989 ; Lesourd *et al.*, 2013).

3. PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 ALTERATIONS AU NIVEAU MACROSCOPIQUE

Au niveau macroscopique, la MA est caractérisée par une atrophie cérébrale localisée initialement dans la région hippocampique, le pôle du lobe temporal et l'amygdale (Duyckaerts *et al.*, 1985) (Figure 1). Cette atrophie induit également un élargissement des sillons corticaux, une dilatation du système ventriculaire ainsi qu'un agrandissement des espaces périvasculaires. La mesure du volume cérébral par les méthodes de neuro-imagerie permet d'objectiver cette atrophie. De plus, celle-

ci est confirmée par les mesures du poids ou du volume du cerveau lors de l'examen anatomo-pathologique (post-mortem).

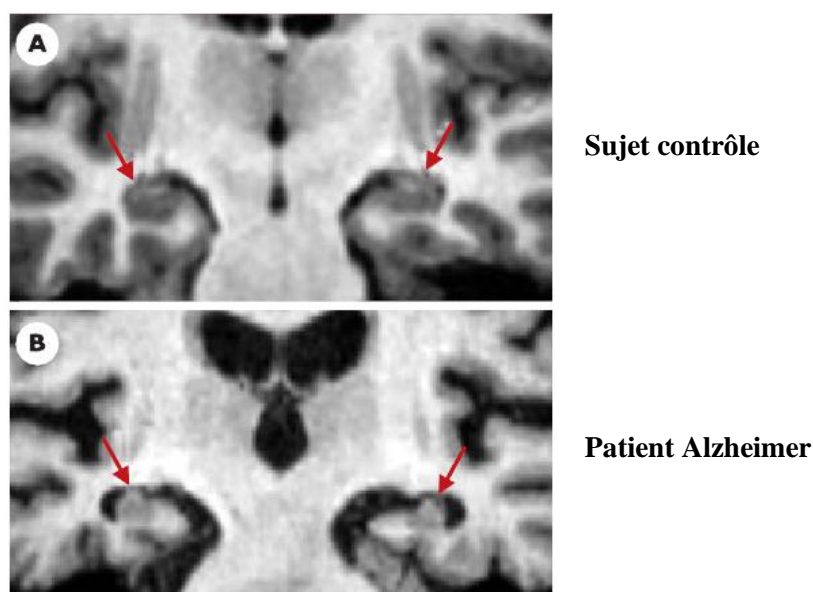


Figure 1 : Coupe coronale en imagerie par résonance magnétique illustrant une atrophie hippocampique

La diminution du poids du cerveau est d'autant plus marquée si la maladie survient précocement (200 à 300 gr, soit environ 15 à 25% du poids global du cerveau) que si elle survient tardivement (inférieur à 10% en général). Cette perte de poids n'affecte pas les lobes cérébraux de manière homogène. En effet, le lobe temporal est plus affecté (diminution d'environ 41% de la masse de tissus) que le lobe pariétal (30%) ou encore le lobe frontal (14%) (Najlerahim et Bowen, 1988). L'atrophie corticale est en grande partie due à la réduction de la longueur (Duyckaerts, 1985) et de l'épaisseur (Querbes, 2009) du ruban cortical. Le lobe temporal et les aires parasagittales sont les zones corticales les plus atrophiées. L'atrophie temporale interne (hippocampique et parahippocampique) est d'environ 10% dans les formes débutantes de MA, de 20 à 30% dans les formes légères et de 30 à 50% dans les formes sévères. La présence à l'examen clinique d'une atrophie hippocampique chez une personne constitue un critère diagnostique d'une MA avec une sensibilité allant de 80 à 100% et une spécificité allant de 80 à 95% (Erkinjuntti *et al.*, 1993). Il existe également une corrélation positive entre le degré de l'atrophie temporo-hippocampique et les performances cognitives chez les patients Alzheimer (Deweert *et al.*, 1995). L'absence d'atrophie du lobe temporal interne constitue un critère d'exclusion du diagnostic de MA (Barber *et al.*, 1999). Toutefois l'atrophie hippocampique peut également se retrouver dans d'autres types d'affections neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson (avec démence) et la démence à corps de Lewy (Barber *et al.*, 1999). L'atrophie du cortex enthorinal (Delacourte *et al.*, 1999) et de l'amygdale (Lehericy *et al.*, 1994) pourraient constituer des marqueurs précoces du diagnostic à la MA.

La progression de l'atrophie cérébrale dans la MA est nettement plus rapide que dans le vieillissement normal. Un suivi longitudinale (entre 5 et 8 ans) de personnes susceptibles de développer une MA (risque génétique) a mis en évidence qu'une diminution rapide du volume du cerveau (1,5% par an) était associée au développement de la MA (Fox *et al.*, 2001). De plus, il existe une corrélation négative entre la vitesse de progression de l'atrophie cérébrale et les performances aux tests cognitifs.

3.2 ALTERATIONS AU NIVEAU MICROSCOPIQUE

Au niveau microscopique, deux types de lésions anatomo-pathologiques ont été identifiées dans la MA. Dans le milieu extracellulaire, il existe une accumulation anormale de peptides amyloïde bêta (A β) à l'origine de plaques dites amyloïdes ou encore séniles. Dans le milieu intracellulaire, on retrouve une accumulation anormale de protéines tau formant des agrégats fibrillaires dans le corps cellulaire des neurones, encore appelés dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

Il n'existe à ce jour aucun consensus sur le lien pouvant exister entre les perturbations métaboliques du peptide A β et les altérations de la protéine tau (*Tubuline Associated Unit*). A ce sujet, deux grandes hypothèses ont vu le jour : l'hypothèse de la cascade amyloïde et l'hypothèse « Tauiste ». La première soutient que le peptide amyloïde serait à l'origine d'une cascade de processus biologiques aboutissant à la MA et selon la seconde, il existerait des versions anormales de la protéine tau qui seraient responsables du déclin cognitif présent dans la MA.

3.2.1 LES PLAQUES AMYLOÏDES

3.2.1.a Le peptide A β

Le peptide A β provient d'une protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde (APP pour *amyloid protein precursor*) dont le gène est localisé sur le chromosome 21 et il est le composant majeur des plaques amyloïdes (Glennner et Wong, 1984).

Il existe deux processus de maturation du peptide A β (Figure 2). La **voie non amyloïdogénique** (dite voie non pathologique) conduit à la production d'un peptide P3 suite à l'action de l' α -secrétase et de l' γ -secrétase sur l'APP. La **voie amyloïdogénique** conduit, quant à elle, à la formation des plaques amyloïdes suite à des réactions enzymatiques. Plus précisément, durant le processus de maturation l'APP est tout d'abord clivée par l'action de la β -secrétase (qui ne va pas cliver au bon endroit) puis par l'action de la γ -secrétase pour produire le peptide A β (Kang *et al.*, 1987).

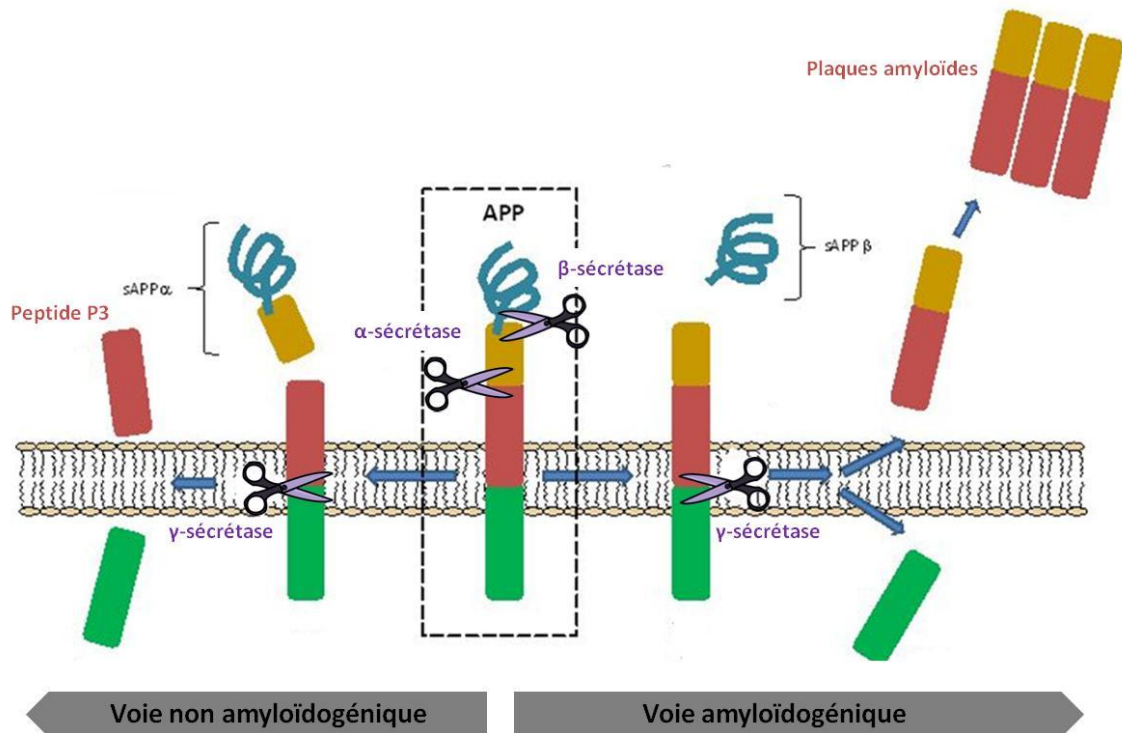


Figure 2 : Voie de maturation du peptide Aβ (adaptée de Cárdenas-Aguayo *et al.*, 2014)

L'APP a été identifiée comme étant l'une des protéines responsables de certaines formes de MA précoce et d'origine génétique (Sherrington *et al.*, 1995). De plus la toxicité du peptide Aβ sur des neurones en culture a été démontrée (Finder et Glockshuber, 2007). Le peptide Aβ provoquerait également une hyperphosphorylation de la protéine tau et pourrait donc être à l'origine des DNF (De Felice *et al.*, 2008). L'ensemble de ces observations semble indiquer que le peptide Aβ est au cœur de la physiopathologie de la MA et a donc conduit à l'hypothèse de la cascade amyloïde.

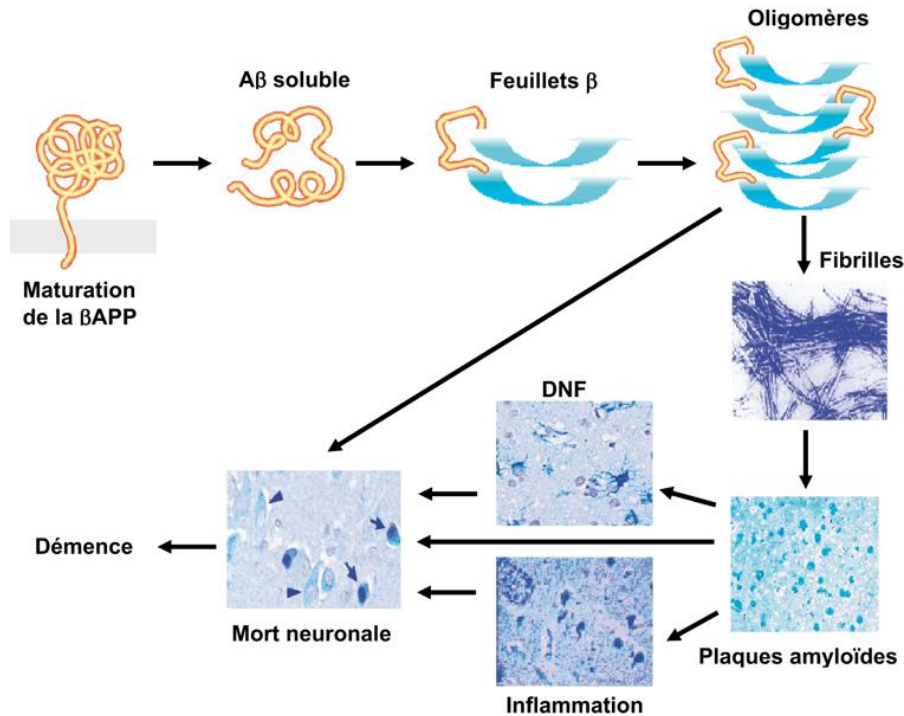
3.2.1.b L'hypothèse de la cascade amyloïde

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, une modulation de la production du peptide Aβ aurait pour conséquence une accumulation de plaques amyloïdes selon une séquence de processus encore mal connus (Hardy et Higgins, 1992 ; Hardy, 2006).

Le peptide Aβ sous sa forme oligomérique aurait différents modes d'action tels que :

- l'agrégation (Haass et Selkoe, 2007),
- la toxicité neuronale (Finder et Glockshuber, 2007),
- l'inflammation (activation chronique de la microglie induisant l'autolyse des cellules environnante) (McGeer and McGeer, 2001),
- ainsi que l'hyperphosphorylation de la protéine tau induisant les DNF (De Felice *et al.*, 2008).

Dans le processus d'agrégation qui apparaît central dans l'hypothèse amyloïde, le peptide A β provenant de l'APP est libéré sous forme de monomères solubles dans l'espace extracellulaire. Ces monomères interagissent alors entre eux pour former des oligomères. C'est l'agrégation des ces oligomères de peptides A β qui donne naissance à des fibrilles insolubles et qui *in fine* provoque la création de plaques amyloïdes (Figure 3).



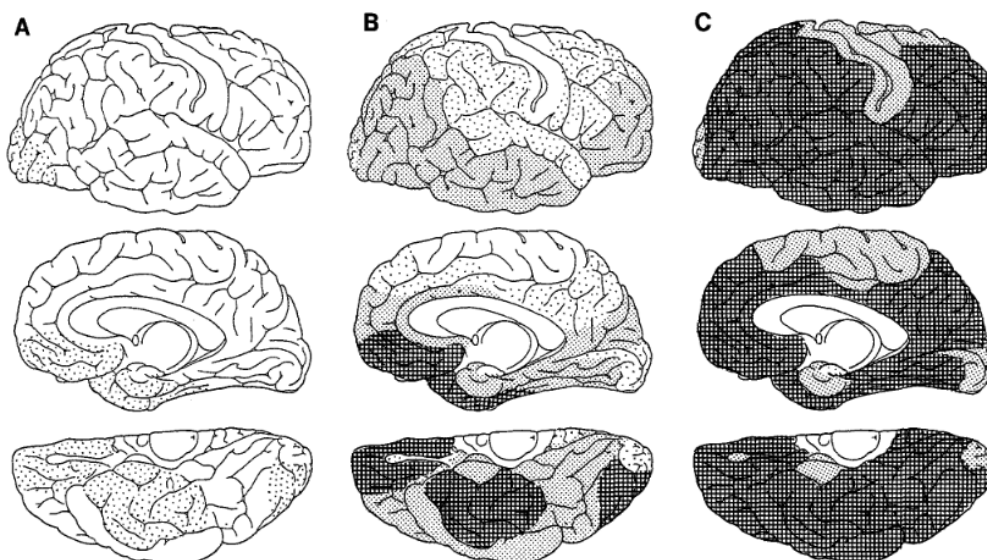
βAPP : Protéine précurseur de l'amyloïde (APP) ayant subi le clivage de l'enzyme β -secrétase

Figure 3 : L'hypothèse de la cascade amyloïde

(d'après Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifique, médicaux et sociétaux, INSERM, 2007)

3.2.1.c Topographies des dépôts amyloïdes

Dans la MA, les lésions A β suivent une évolution en trois étapes selon Braak et Braak (1991) (Figure 4). En premier lieu, les parties basales des cortex temporaux, pariétaux et occipitaux sont touchées par les dépôts amyloïdes alors que l'hippocampe reste préservé. En second lieu, les dépôts s'étendent à l'ensemble des aires isocorticales mais ils n'atteignent pas les aires sensori-motrices primaires. Des dépôts dans l'hippocampe sont également présents à cette étape mais en quantité modérée. En troisième lieu, l'accumulation de plaques amyloïdes augmente pour s'étendre à l'ensemble du cortex cérébral ainsi qu'au thalamus, à l'hypothalamus, au striatum et aux noyaux profonds. A cette ultime étape les dépôts dans la région hippocampique restent en quantité modérée.



L'augmentation de la nuance de gris indique une augmentation de dépôts amyloïdes. Ces dépôts sont illustrés sur la figure par le biais de 3 vues : vue latérale externe (images du haut), vue plan sagittal médian (images au milieu) et vue d'un hémisphère cérébral de dessous (images du bas).

La progression des dépôts amyloïdes dans la MA se divise en trois stades.

***A** : les dépôts initiaux sont localisés dans les parties basales de l'isocortex*

***B** : les dépôts s'étendent ensuite à toutes les aires corticales amyloïdes*

***C** : les dépôts amyloïdes s'étendent sur l'ensemble de l'isocortex mais aussi au niveau des aires motrices et sensibles*

Figure 4 : Progression des dépôts amyloïdes (d'après Braak et Braak, 1991)

La progression des dépôts amyloïdes est inversée par rapport à celle des DNF. De plus, il n'existe aucune corrélation entre le déclin cognitif observé dans la MA et la progression des dépôts amyloïdes. Ce postulat est appuyé par le fait que les dépôts amyloïdes apparaissent tardivement dans la région hippocampique alors que sur le plan symptomatique les troubles de la mémoire sont à l'avant-plan.

3.2.2 LES DEGENERESCENCES NEUROFIBRILLAIRES

3.2.2.a La protéine Tau

Les DNF constitue le second type de lésions caractérisant la MA (Brion, 2006). La protéine tau a un rôle clé dans la polymérisation et la stabilité des microtubules, constituants essentiels du

cytosquelette des neurones. Cette protéine est très exprimée au niveau des axones (Binder, Frankfurter et Rebhun, 1985).

Dans la MA, cette protéine se désagrège, ce qui empêche la circulation des éléments nécessaires à la survie du neurone le long de l'axone et provoque la mort neuronale. Plus précisément, les protéines tau contenues dans les DNF sont agrégées et hyperphosphorylées (Lee *et al.*, 1991) et cette hyperphosphorylation serait responsable de sa fibrillation (Alonso *et al.*, 2001). La DNF serait alors la conséquence d'une accumulation dans le milieu intracellulaire de protéines tau hyperphosphorylées.

Les agrégats de protéines tau ne sont pas spécifiques à la MA. Ils sont également retrouvés dans divers syndromes parkinsoniens (dégénérescence cortico-basale, paralysie supranucléaire progressive), dans les démences fronto-temporales ainsi que dans l'hippocampe au cours du vieillissement normal (Sergeant, Delacourte et Buée, 2005). Toutefois, la présence de DNF dans des zones spécifiques du cerveau associée aux dépôts amyloïdes constituent un mécanisme spécifique à la MA (Delacourte, 2006).

3.2.2.b Topographies des dégénérescences neurofibrillaires

L'évolution des lésions neurofibrillaires de la MA peut se décrire en dix stades biochimiques (Delacourte *et al.*, 1999 ; 2002 ; Delacourte, 2003) (Figures 5 et 6).

Tout d'abord, seule la zone proche de l'hippocampe comprenant les cortex transenthorinal et enthorinal, appelée région enthorinale est touchée par les lésions neurofibrillaires. En 2011, une étude a révélé que les DNF prendraient plus précisément leur origine au niveau du *locus coeruleus* (noyau sous-cortical situé dans le tronc cérébral) (Braak and Del Tredici, 2011). Le cortex trans-enthorinal ne serait touché qu'en second lieu (compte-tenu de la projection des axones du *locus coeruleus* vers le cortex trans-enthorinal). Les lésions neurofibrillaires se propagent ensuite vers l'hippocampe, puis vers le cortex temporal et vers le néocortex associatif (aires polymodales). Enfin, les DNF atteindraient les régions primaires sensorielles et motrices.

Sur le plan comportemental, la démence se manifeste dès lors que les DNF s'accumulent dans des zones associatives. La progression de la DNF est corrélée avec l'évolution des déficits cognitifs présents dans la MA (Arriagada *et al.*, 1992 ; Nagy 1995 ; Delacourte, 1999). Les lésions précoces dans la zone hippocampique sont en lien avec les troubles de la mémoire épisodique qui sont les premiers observés dans la MA. Ensuite, avec la propagation de ces lésions au niveau du néocortex associatif viennent s'ajouter les troubles phasiques et les troubles de la mémoire sémantique. Enfin,

dès lors que la DNF atteint les régions corticales primaires (sensorielles et motrices), les troubles praxiques, gnosiques et comportementaux apparaissent également.

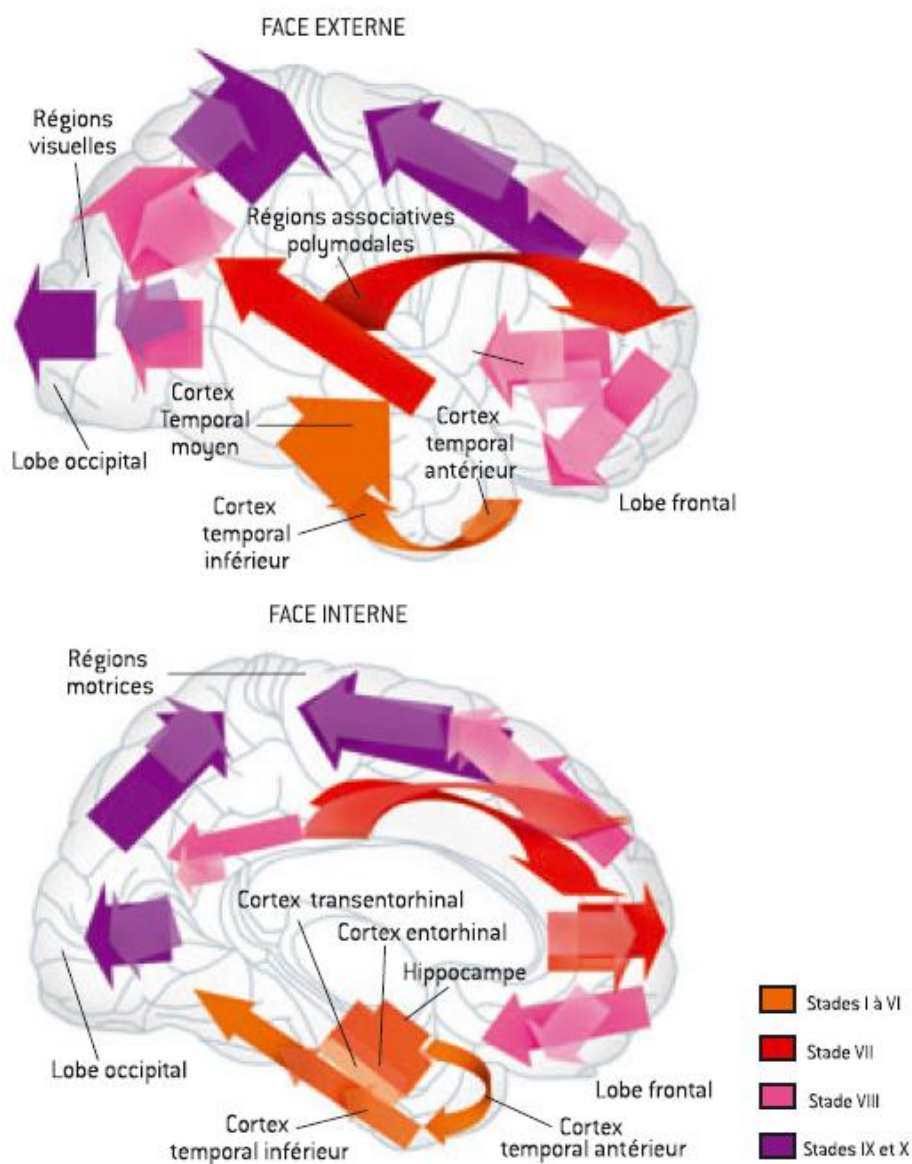
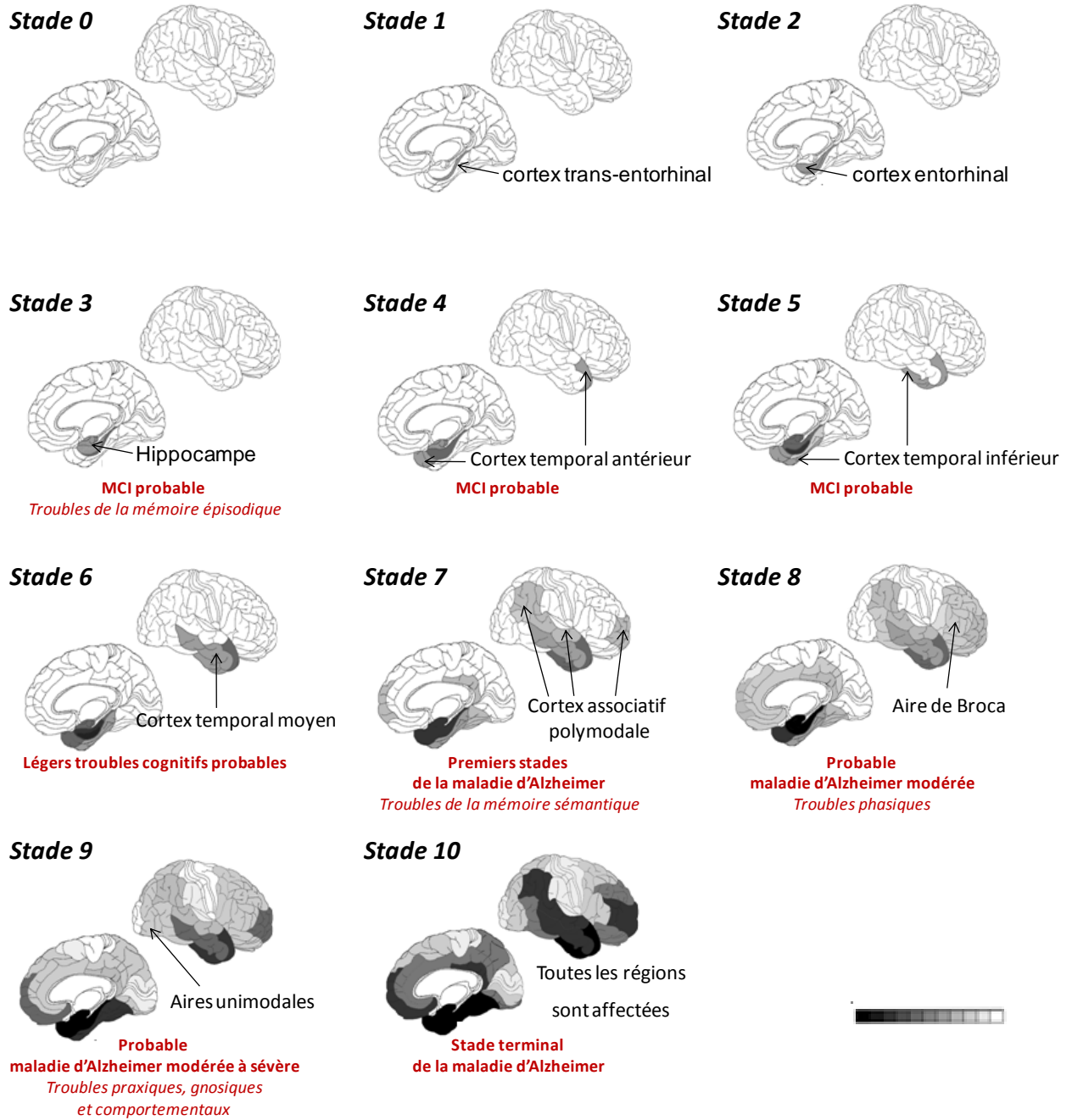


Figure 5 : L'évolution des dégénérescences neurofibrillaires dans la MA (Delacourte, 2003)



La progression des DNF dans la MA se divise en 10 stades. Les DNF sont illustrées selon une nuance de gris (au plus le gris est foncé, au plus les lésions neurofibrillaires sont marquées).

Figure 6 : Evolution des troubles cognitifs dans la MA en fonction de la distribution des DNF

(Adaptée de Delacourte <http://www.alzheimer-adna.com/Stades/10stadesFr.html>)

CHAPITRE II

LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

1. LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES SYMPTOMATIQUES DE LA MA

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la MA. En effet, seuls des traitements symptomatiques ont été développés afin d'atténuer les troubles psycho-comportementaux présents dans la maladie. Quatre médicaments sont actuellement commercialisés (Schneider, 2013) :

- trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)
 - le **donepezil** (Aricept[®]),
 - la **rivastigmine** (Exelon[®]),
 - et la **galantamine** (Reminyl[®])

- ainsi qu'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (*N*-Méthyl-D-Aspartate)
 - la **memantine** (Ebixa[®]).

Les caractéristiques des ces traitements sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

DCI	Nom commercial	Stade d'administration	Mécanisme d'action	Demi-vie	Posologie minimale	CI	Interactions médicamenteuses	Effets indésirables
Donepezil (voie orale)	Aricept®	Léger à modéré	IChE réversible	70h	5 mg/jour	HS	Anticholinergiques (antagonisme d'action) Agonistes cholinergiques (effet synergique cholinergique) Médicaments bradycardisants (effet additif sur la fréquence cardiaque) AINS (⚠ du risque d'ulcère) Antipsychotiques (⚠ des effets extrapyramidaux) antihistaminiques, ranitidine, dimenhydrinate, lopéramide, sirops contenant de la codéine	Effets gastro-intestinaux dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, perte de poids Effets cardiovasculaires bradycardie, bloc cardiaque, syncope Effets centraux céphalées, étourdissements, insomnie, fatigue, rêves avec agitation motrice, cauchemars, confusion, agitation Crampes musculaires Pollakiurie donépézil : rhinorrhée rivastigmine (transdermique) : érythème, prurit galantamine : réactions cutanées graves
Galantamine (voie orale)	Reminyl®		IChE réversible	7 à 8h	16 mg/jour	HS Insuffisances rénale et hépatique sévères		
Rivastigmine (voie orale)	Exelon®				2*3 mg/jour			
Rivastigmine (voie transdermique)	Exelon®			IChE pseudo-irréversible Inhibiteur de la BuChE	1 à 2h	10 cm ² (libération de 9,5 mg/24h)		
Memantine (voie orale)	Ebixa®	Modéré à sévère	Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA	60 à 80h	2*5 mg/jour	HS Insuffisances rénale et hépatique sévères	Médicaments alcalinisant les urines (⚠ de l'élimination rénale) Antagonistes des récepteurs NMDA (⚠ des effets indésirables) antiacides, antihistaminiques H2, sirops contenant du dextrométhorphan	Effets gastro-intestinaux constipation Effets cardiovasculaires hypertension artérielle Effets centraux étourdissements, confusion, céphalée, agitation, insomnie

BuChE : butyrylcholinestérase ; *HS* : hypersensibilité ; *AINS* : anti-inflammatoire non stéroïdien ; *CI* : contre-indications

Tableau 1 : Caractéristiques des traitements symptomatiques de la MA

(d'après : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf)

1.1 MEDICAMENTS CHOLINERGIQUES

1.1.1 L'HYPOTHESE CHOLINERGIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La neurodégénérescence de la MA commence au niveau du cortex enthorinal et de l'hippocampe mais également au niveau du noyau basal de Meynert (Jessen *et al.*, 2006). Ces régions cérébrales sont le siège de neurones cholinergiques qui projettent leurs axones vers l'ensemble du cerveau (Schliebs et Arendt, 2006). La dégradation précoce de ces zones engendre donc un important déficit en acétylcholine (ACh) (Richter, Perry et Tomlinson, 1980), comme il l'a été démontré dans plusieurs études (Davies and Maloney, 1976; Frölich, 2002). De plus, un déficit de l'acétyltransférase (*i.e.* enzyme responsable de la synthèse de l'acétylcholine) a également été observé dans la MA (Rinne *et al.*, 1988).

Le rôle de l'ACh dans les processus attentionnels, d'apprentissage et de mémorisation a été clairement établi (Drachman et Leavitt, 1974 ; Klinkenberg, Sambeth et Blokland, 2011). Par exemple, il a été montré que le blocage de l'activité cholinergique par la scopolamine (antagoniste cholinergique) chez des sujets jeunes sains engendre un déficit cognitif similaire à celui observé chez des individus âgés. Ce déficit peut ensuite être renversé avec un IChE, la physostigmine (Bartus *et al.*, 1978 ; Drachman, 1977).

Au total, les relations entre la neuromédiation par l'ACh et le fonctionnement cognitif ont conduit à l'hypothèse cholinergique (Bartus *et al.*, 1982 ; Bartus, 2000). Selon cette hypothèse, la manifestation des troubles de la mémoire liés au vieillissement émanerait en grande partie d'un déficit en ACh (Bartus *et al.*, 1982 ; Bartus, 2000). Plus précisément, la dégénérescence des neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur (*forebrain*) basal et la perte associée de neurotransmission cholinergique dans le cortex cérébral contribueraient à la détérioration cognitive observée dans la MA (Contestabile, 2011 ; Fotiou *et al.*, 2015).

L'utilisation d'IChEs pour traiter les symptômes de la MA est donc basée sur l'hypothèse cholinergique. Les IChEs permettraient de renforcer la neuromédiation cholinergique et ainsi ils réduiraient le déficit cognitif présent dans la MA.

1.1.2 LES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTERASE

Les IChEs constituent la première classe médicamenteuse approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) pour être utilisée dans le traitement symptomatique des formes légères à sévères de la MA (Schneider, 2013). Parmi ces IChEs, le donepezil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®) ont respectivement été approuvés en 1996, 2000 et 2001.

Les IChEs présentent un mécanisme d'action général identique, reposant sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Cependant, ces inhibiteurs se distinguent par les enzymes qu'ils ciblent, la réversibilité de leur inhibition, leurs propriétés pharmacocinétiques et leur mode d'administration (Tableau 1). Par exemple, le donepezil et la galantamine inhibent uniquement l'acétylcholinestérase (AChE) alors que la rivastigmine inhibe également la seconde enzyme de dégradation de l'ACh, la butyrylcholinestérase (BuChE). En inhibant l'activité de ces enzymes, les IChEs augmentent la concentration d'ACh au niveau des fentes synaptiques et ils potentialisent ainsi la neurotransmission cholinergique. De cette manière, ils diminuent les troubles cognitifs.

1.2 MÉDICAMENT GLUTAMATERGIQUE

1.2.1 LE RÔLE DU GLUTAMATE DANS LA MA

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur chez l'homme (Recasens *et al.*, 2007). Il est impliqué dans la plasticité synaptique responsable des processus mnésiques et d'apprentissage (Attwell, 2000). Cependant, le glutamate est également excitotoxique, c'est-à-dire qu'une augmentation de sa concentration dans le milieu extracellulaire est neurotoxique et entraîne un processus de neurodégénérescence.

Dans la MA, il existe un excès de glutamate au niveau des fentes synaptiques. Cet excès est à l'origine de l'activation anormale (hyperstimulation) des récepteurs glutamatergiques tels que les récepteurs NMDA, qui aura pour conséquence une entrée massive d'ions calcium dans le neurone. Le calcium active alors différentes enzymes cataboliques (*e.g.* phospholipases, endonucléases et protéases) responsables de la dégradation des neurones (Szydłowska et Tymianski, 2010).

L'excitotoxicité glutamatergique constitue le principal mécanisme de neurodégénérescence dans les pathologies neurodégénératives (Rajendra, Armugam et Jeyaseelan, 2004 ; Ambrosi, Cerri et Blandini, 2014) et en particulier dans la MA (Zádori *et al.*, 2014).

1.2.2 LA MEMANTINE : UN ANTAGONISTE GLUTAMATERGIQUE

La memantine est le seul antagoniste glutamatergique actuellement commercialisé. Elle a été approuvée par la FDA en 2003 pour le traitement des formes modérées à sévères de la MA (Schneider, 2013). Il s'agit d'un antagoniste non compétitif d'affinité faible à modérée et voltage-dépendant des récepteurs NMDA. Plus précisément, ce médicament bloque les récepteurs NMDA uniquement lors de l'ouverture des canaux ioniques. Compte-tenu de l'ouverture très brève (quelques millisecondes) de ces canaux et de sa faible affinité aux récepteurs NMDA, la memantine ne peut pas s'accumuler au niveau du canal. Ainsi elle annule l'activation anormale des récepteurs NMDA tout en préservant leur fonction physiologique (Herrmann, Li et Lanctot, 2011). En se fixant sur ces récepteurs, la memantine permet l'inhibition de l'influx prolongé d'ions calcium qui est à l'origine du phénomène d'excitotoxicité.

Les études chez l'animal ont montré que la memantine permet de diminuer non seulement l'hyperphosphorylation de la protéine tau (Martinez-Coria *et al.*, 2010) mais aussi l'agrégation d'A β (Rammes *et al.*, 2011).

La combinaison d'un IChE avec la memantine apparaît également comme une stratégie thérapeutique intéressante dans la mesure où ces deux types de molécules possèdent des mécanismes d'action distincts (Revet *et al.*, 2013). Par exemple, il a été montré que l'association donepezil/memantine permettrait d'améliorer de manière significative les performances cognitives de patients Alzheimer (par comparaison à des conditions où l'un des deux traitements était pris seul) (Tariot *et al.*, 2004 ; Atri *et al.*, 2013 ; Shao, 2015).

Cependant d'autres études et méta-analyses ont montré des résultats contradictoires concernant l'efficacité de cette bithérapie (Bond *et al.*, 2012 ; Farrimond, Roberts, McShane, 2012 ; Muayqil et Camicioli, 2012). L'étude multicentrique DOMINO-AD (*Donepezil and Memantine in moderate to severe Alzheimer's Disease*) a suivi pendant un an des patients Alzheimer (stades modérés à sévères) traités simultanément par donepezil et memantine (Howard *et al.*, 2012). Les effets des prises médicamenteuses ont été quantifiés grâce à deux échelles : le *Mini Mental State Examination* (MMSE ; mesure de l'efficacité cognitive globale) et la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS). Cette étude a ainsi démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice significatif sur les scores au MMSE et à la BADLS chez des patients Alzheimer traités à la fois par le donepezil et par la memantine. Cette étude a également prouvé qu'il y avait un bénéfice clinique à poursuivre le traitement par donepezil plutôt que de l'arrêter pour prendre de la memantine.

2. LES LIMITES DES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ACTUELLEMENT COMMERCIALISES

Une méta-analyse Cochrane a regroupé des études d'une durée de six mois portant sur l'efficacité des IChEs vs. placebo (Birks, 2006). Une amélioration significative des performances cognitives a été démontrée dans les différents essais cliniques au MMSE (+ 1,37 point) et à l'*Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog) (+ 2,66 points) chez les patients Alzheimer traités par IChE *versus* placebo. Plus précisément, les études concernant le donepezil et la galantamine ont observé une amélioration significative des performances cognitives sous traitement alors qu'il existait un déclin cognitif sous placebo. Dans les études portant sur la rivastigmine, un déclin cognitif a été observé dans les deux groupes (traité *versus* placebo), cependant celui-ci était plus faible chez les patients sous traitement. Cette méta-analyse a également montré que, de façon générale les IChEs amélioraient la qualité de vie quotidienne et diminuaient les troubles psycho-comportementaux tels que l'apathie.

Par ailleurs, un essai clinique randomisé et contrôlé par une condition placebo a suivi 565 patients Alzheimer sur plusieurs années. Cet essai clinique a montré des effets modestes du donepezil sur la cognition sur une période de deux ans et aucun effet significatif sur la perte des fonctions cognitives, ni même sur l'institutionnalisation des personnes (Courtney *et al.*, 2004).

D'autres méta-analyses ont également révélé que les IChEs n'avaient qu'un effet bénéfique modeste sur la cognition et particulièrement sur la mémoire (Farlow *et al.*, 2011). De plus, des études ont également prouvé que l'effet des IChEs sur la qualité de vie des patients Alzheimer était discutable (Perras *et al.*, 2005). Ces médicaments semblent également avoir un impact modéré sur le stress de l'aidant (Lingler *et al.*, 2005).

Les améliorations cognitives observées dans certaines études cliniques, bien qu'elles soient significatives sur le plan statistique, représentent des valeurs moyennées sur des milliers de participants. Il peut donc exister une grande variation dans les réponses individuelles (Birks, 2006).

D'autre part, une méta-analyse portant sur l'efficacité des IChEs a révélé qu'il fallait traiter 10 patients pour obtenir au moins un patient répondeur (Lanctot *et al.*, 2003). Dans l'ensemble des études reportées, Lanctot *et al.* ont observé que seul un tiers des participants présentait un bénéfice clinique objectivable. De plus, un second tiers présentait une aggravation clinique au cours des six premiers mois de thérapie avec un taux d'abandon de 29% suite aux effets indésirables observés

(nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit, douleurs musculaires, insomnies et cauchemars). Enfin, aucune des études passées en revue dans cette méta-analyse n'a démontré un bénéfice économique, ni même une augmentation du délai d'institutionnalisation.

Il est difficile de tirer des conclusions générales concernant l'efficacité des IChEs. Tout d'abord, il existe un manque d'homogénéité entre les différentes études cliniques (utilisation d'échelles cognitives différentes). De plus l'efficacité à long terme des IChEs est difficilement évaluable en raison de problèmes éthiques. En effet, il est difficile de proposer un placebo à des patients sur le long terme, surtout quand un effet bénéfique à court terme (six mois) a été démontré dans certaines études (Perras *et al.*, 2005).

La memantine a obtenu son AMM (autorisation de mise sur le marché) par le biais de deux études randomisées en double aveugle contre placebo (Winblad et Poritis, 1999 ; Reisberg *et al.*, 2003). Ces deux études ont montré que cette molécule pouvait avoir un effet bénéfique sur l'impression clinique globale du médecin ainsi que sur les aptitudes fonctionnelles et sur le délai d'institutionnalisation. Toutefois, elles n'ont montré aucun effet significatif de la memantine (par comparaison au groupe placebo) sur le fonctionnement cognitif.

Plus récemment, une analyse Cochrane a indiqué que la memantine avait un effet positif significatif sur la cognition, sur les comportements ainsi que sur les aptitudes à réaliser des activités quotidiennes chez des patients aux stades modéré à sévère de la MA (McShane, Areosa Sastre et Minakaran, 2006). Une faible réduction de l'agitation des patients a également été retrouvée.

Cependant les essais cliniques tentant de montrer l'efficacité de la memantine ont été limités par un important taux d'abandon ainsi que par des bénéfices identifiés de trop faible amplitude, bien que significatifs sur le plan statistique.

Récemment, une étude a suivi durant deux ans des patients Alzheimer (stades débutant à modéré) traités par memantine. Cette étude a montré d'une part, que la memantine ne permettait pas de modifier la progression de la maladie et d'autre part qu'elle était inefficace pour traiter les symptômes aux stades débutants de la MA (Dysken *et al.*, 2014).

Cependant, d'autres méta-analyses ont révélé que la memantine est associée à une stabilisation, voire même une amélioration des scores à l'ADAS-cog, ce qui reflète un effet positif sur le fonctionnement cognitif (Wilkinson et Andersen, 2007 ; Farrimond, Roberts et McShane, 2012 ; Hellweg *et al.*, 2011). De plus, Ferris *et al.* (2007) ont reporté un effet positif de la memantine sur les processus attentionnels et la vitesse de traitement de l'information chez des sujets présentant des troubles mnésiques non déments. En revanche les auteurs n'ont pas observé d'effets significatifs sur la mémoire.

En conclusion, pour certaines études l'efficacité des traitements symptomatiques de la MA reste modeste mais bien réelle sur le plan statistique. La memantine tout comme les IChEs procurent un soulagement des symptômes chez certains patients mais sans toutefois fournir un bénéfice universel. De plus, il existe un important décalage entre les effets prometteurs décrits par les essais cliniques et ceux objectivés par la pratique clinique (Frisoni, 2001).

Il faut aussi préciser que même si ces médicaments ralentissent le déclin cognitif, ils n'ont aucun effet curatif (Birks, 2006 ; Tan *et al.*, 2014). Il est donc nécessaire de disposer d'une part de nouveaux traitements symptomatiques plus efficaces et d'autre part de médicaments pouvant modifier (voire même arrêter) la progression de la maladie. Nous allons donc introduire dans la partie suivante les nouvelles stratégies thérapeutiques en phase de développement clinique.

3. LES NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES EN PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

3.1 LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES CIBLANT LES NEUROTRANSMETTEURS

3.1.1 L'ACETYLCHOLINE

Comme nous l'avons montré précédemment, l'ACh est un neurotransmetteur très impliqué dans la MA. Les récepteurs nicotiques et muscariniques constituent les deux sous-types de récepteurs cholinergiques. Les récepteurs muscariniques sont exprimés dans le cerveau et au niveau des organes liés au système nerveux parasympathique (cœur, estomac, ...). Les récepteurs nicotiques sont quant à eux, principalement localisés au niveau des jonctions neuromusculaires, des ganglions autonomes ainsi qu'au niveau du système nerveux central (SNC) (Kato G, Agid, 1979 ; Paterson et Nordberg, 2000).

Une diminution des récepteurs nicotiques a été retrouvée dans le cerveau de patients Alzheimer (Buckingham *et al.*, 2009 ; Levin *et al.*, 2009). De plus, le degré de dégradation cholinergique est positivement corrélé avec le déficit mnésique, en particulier le déficit de mémoire à court terme, dans la MA (Martorana *et al.*, 2009 ; Heo *et al.*, 2014). La perte cholinergique présente dans la MA se situe principalement au niveau pré-synaptique.

L'administration d'antagonistes cholinergiques muscariniques non-sélectifs peut produire ou exacerber des déficits cognitifs chez l'animal (Pazzagli et Pepeu, 1965), mais également chez des patients Alzheimer (Sunderland *et al.*, 1987) et chez des sujets sains jeunes ou âgés (Rusted et Warburton, 1988). Ceci suggère donc que les récepteurs muscariniques peuvent moduler la cognition.

Sur la base de ces études, une nouvelle génération de composés (agonistes muscariniques) visant l'activation des récepteurs muscariniques M₁ et M₄ est actuellement en développement pour le traitement symptomatique de la MA (Foster *et al.*, 2014). Ces molécules sont axées sur la stimulation des récepteurs muscariniques post-synaptiques (récepteurs M₁) qui sont préservés jusqu'aux stades sévères de la maladie. Elles ont pour but de contrer le déficit des terminaisons pré-synaptiques cholinergiques (Fisher, 2008).

Un agoniste sélectif des récepteurs muscariniques M₁, le composé AF267B, est actuellement sous investigation clinique. Il a montré une réduction du déficit mnésique, mais également une réduction de l'accumulation du peptide A β et de l'hyperphosphorylation de la protéine tau chez des modèles murins de MA (Caccamo *et al.*, 2006). D'autres agonistes des récepteurs M₁, tel que la talsaclidine et le composé AF102B diminuent la concentration d'A β dans le fluide cérébrospinal de patients Alzheimer (Hock *et al.*, 2003). Enfin, de nouveaux agonistes muscariniques sont également en cours d'étude pour le traitement des démences dont la MA (Malviya *et al.*, 2009 ; Kumar *et al.*, 2008).

D'autres stratégies thérapeutiques ciblent les récepteurs cholinergiques nicotiques $\alpha 7$. L'activation de ces récepteurs par le biais d'un agoniste partiel, comme l'encenicline (EVP-6124), permet de diminuer le déficit cognitif chez des rongeurs. Dans un essai clinique portant sur des patients schizophrènes, ce composé a montré un effet positif sur la cognition (Prickaerts *et al.*, 2012 ; Preskorn *et al.*, 2014). Un essai clinique en Phase III est actuellement en cours pour étudier les effets de l'encenicline chez des patients Alzheimer.

3.1.2 LA SEROTONINE

Le développement d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₆) semble une piste thérapeutique intéressante pour le traitement symptomatique de la MA. Les récepteurs 5-HT₆ sont exprimés dans le striatum, l'hippocampe et les aires corticales du cerveau (Marazziti *et al.*, 2012). Ces récepteurs sont impliqués dans la modulation de neurotransmetteurs tels que l'ACh ou le glutamate, et facilitent l'apprentissage ainsi que les processus mnésiques (Schechter *et al.*, 2008 ; West *et al.*, 2009).

Les données issues des études post-mortem de patients Alzheimer indiquent un important déficit de leur système sérotoninergique (Meltzer *et al.*, 1998 ; Lai *et al.*, 2002).

Il a été montré que des antagonistes des récepteurs 5-HT₆ permettent de diminuer le déclin cognitif dans des modèles animaux de MA (Geldenhuis et Van der Schyf, 2009). L'un de ces antagonistes, l'idalopirdine (Lu AE58054) est actuellement en Phase III d'étude clinique. Un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₆, le composé SB-742457 a complété les essais cliniques de Phase II pour le traitement de la MA (Codony, Vela et Ramirez, 2011).

3.1.3 LA DOPAMINE

La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans la régulation des fonctions cérébrales (comportements et pensées), dans l'orientation du mouvement, dans les processus mnésiques et dans la plasticité synaptique. Elle est synthétisée au niveau des neurones du mésencéphale. Les neurones dopaminergiques projettent leurs fibres vers l'hippocampe, le néocortex et les ganglions de la base (Sesack et Grace, 2010). Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques répartis en deux classes : les D1 et les D2 (Zhang *et al.*, 2009).

Bien que le rôle de la dopamine ne soit pas encore clairement établi dans la MA (Martorana *et al.*, 2013), il a été montré que l'activation des récepteurs D2 est associée à une diminution de l'excitabilité corticale (Hosp *et al.*, 2009 ; Molina-Luna *et al.*, 2009). Par conséquent le développement d'antagonistes des récepteurs D2 peut être une approche neuroprotectrice intéressante pour les tauopathies. Cependant, actuellement aucun composé de ce type n'a encore été développé en clinique pour le traitement de la MA.

3.1.4 LE GABA

Le GABA (acide gamma amino-butyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Il module le fonctionnement dans les tissus neuronaux et non-neuronaux. Il agit *via* des récepteurs ionotropiques (GABA_A et GABA_C) et métabotropiques (GABA_B) (Cytril *et al.*, 2005 ; Eduardo, 2012). Les récepteurs GABAergiques ionotropiques sont des canaux ioniques impliqués dans le transport axonal rapide alors que les récepteurs GABAergiques métabotropiques sont couplés à une protéine G et sont responsables des effets neuromodulateurs du GABA.

Des antagonistes des récepteurs GABA_B semblent être des candidats médicaments potentiels dans la MA. En effet, les récepteurs GABA_B sont localisés au niveau pré- et post-synaptique des neurones hippocampiques. L'activation des récepteurs GABA_B pré-synaptique engendre une inhibition de la libération de neurotransmetteurs alors que leur activation au niveau post-synaptique mène à une inhibition du potentiel post-synaptique (Craig *et al.*, 2013). Des études ont montré que le système

GABAergique est impliqué dans un certain nombre de pathologies neuropsychiatriques et neurodégénératives incluant la MA (Limon *et al.*, 2012 ; Zarrindast *et al.*, 2002 ; Oblak, Gibbs et Blatt, 2010).

Le composé SGS742 est un antagoniste des récepteurs GABA_B qui a montré des effets cliniques prometteurs en Phase pré-clinique et en Phase I d'étude clinique. Il n'a toutefois pas atteint la Phase II. L'étazolate (EHT-0202), un modulateur sélectif des récepteurs GABA_A, semble quant à lui être un candidat médicament prometteur. Il permet la stimulation de la production d' α -sécrétase et augmente la production de β APP soluble (Marcade *et al.*, 2008). Un essai clinique de Phase II chez des patients Alzheimer a démontré que l'étazolate était bien toléré par les patients (Vellas *et al.*, 2011).

3.1.5 L'HISTAMINE

L'histamine intervient dans la médiation des réponses immunitaires locales et agit comme un neurotransmetteur dans le SNC (Motawaj *et al.*, 2011 ; Nuutinen et Panula, 2011). Des taux élevés d'histamine ont été rapportés dans le sérum et le fluide cébrospinal de patients Alzheimer (Medhurst *et al.*, 2009 ; Nuutinen et Panula, 2011).

Parmi les différents types de récepteurs histaminergiques, les récepteurs H3 sont principalement exprimés au niveau du SNC. Le blocage de ces récepteurs H3 par le biais d'antagonistes peut améliorer la libération de certains neurotransmetteurs tels que l'ACH, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine (Medhurst *et al.*, 2009 ; Brown, Stevens et Haas, 2001).

Des études pré-cliniques ont montré que des antagonistes histaminergiques des récepteurs H3 incluant le PF-03654746, le JNJ-17216498 et l'ABT-288 permettaient d'améliorer la cognition dans des modèles murins de MA (Ligneau *et al.*, 2007 ; Brioni *et al.*, 2011). L'ABT-288 s'est également montré sans danger et bien toléré chez des adultes sains (Othman *et al.*, 2013).

Récemment, l'effet de la β -histine, un antagoniste H3 / agonsite H1 histaminergique a été testée sur les processus d'apprentissage et de mémoire chez le volontaire sain pour une utilisation clinique (Van Ruitenbeek et Mehta, 2013).

3.2 LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES CIBLANT LES MECANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES « DISEASE-MODIFYING TREATMENTS »

Les recherches récentes se sont focalisées sur le développement d'agents thérapeutiques ciblant les mécanismes pathologiques impliqués dans la MA de manière à pouvoir modifier le cours de la maladie (Watt *et al.*, 2014). Ces nouveaux traitements, appelés « *Disease-modifying treatments* », sont détaillés ci-dessous.

3.2.1 LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES AXEES SUR LE PEPTIDE A β

En raison de l'importance de l'hypothèse amyloïde et de l'implication du peptide A β dans la formation de plaques séniles, certaines stratégies thérapeutiques de la MA se sont axées sur la modulation de ce peptide (Citron, 2010 ; Mangialasche *et al.*, 2010 ; Hong-Qi, Zhi-Kun et Sheng-Di, 2012).

Pour rappel, l'APP est une protéine membranaire clivée successivement par la β -sécrétase et la γ -sécrétase pour générer le peptide A β (Haass et Selkoe, 2007). Le développement d'inhibiteurs de la β ou de la γ -sécrétase est actuellement en cours afin de diminuer, voire même de stopper, la formation du peptide A β . Le composé LY450139 (essai clinique IDENTITY), un potentiel inhibiteur de la γ -sécrétase, conçu pour le traitement des formes débutantes à modérées de la MA a été arrêté en Phase III. Le composé EVP-0962, un modulateur de la γ -sécrétase est en Phase II des études cliniques. Le composé PBT2 a été conçu pour stopper la formation de plaques amyloïdes. Il est actuellement en Phase II et devrait atteindre la Phase III prochainement.

Le potentiel thérapeutique d'inhibiteurs de la β -sécrétase, tel que le MK-8931 est également à l'étude. En 2012, le laboratoire Merck a lancé l'essai EPOCH (Phase II/III) visant à comparer à des doses de MK-8931 (*versus* placebo) de 12, 40 ou 60 mg par jour chez des patients Alzheimer sur une période de 18 mois. Ce composé est désormais en phase III. Les résultats de cet essai sont attendus pour 2017. En 2013, l'essai APECS a commencé sur 1 500 participants présentant une maladie d'Alzheimer au stade prodromal. Cet essai comparera des doses journalières de 12 et 40 mg de MK-8931 (*versus* placebo) sur une période de 24 mois. Les résultats de cet essai sont attendus pour 2018.

Le développement de ces inhibiteurs enzymatiques soulève cependant plusieurs questions : *quels seront les effets secondaires ? à quel stade sera prescrit le médicament ?* (Yan et Vassar, 2014). Il a par exemple été récemment montré que l'inhibition de la β -sécrétase pouvait être à l'origine de pathologies de la rétine chez la souris (Cai *et al.*, 2012) ou encore d'une réduction de l'expression des canaux sodiques (Kim *et al.*, 2011).

Lors de la voie non amyloïdienne, l'APP est clivé pour produire le peptide P3 (non pathologique contrairement au peptide A β). Certaines stratégies thérapeutiques ont donc ciblé la dérégulation du fonctionnement de l' α -secrétase afin de favoriser le clivage non-amyloïdien de l'APP. Cela a pour conséquence l'inhibition de la production d'A β et l'augmentation du niveau de formes solubles de l'APP.

Sur la base de cette approche, l'étazolate (EHT-0202) semble être un candidat médicament prometteur. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs GABA_A qui est connu pour stimuler la production d' α -secrétase et pour augmenter la production d'APP soluble (Marcade *et al.*, 2008). Un essai clinique récent (Phase II) a montré que l'étazolate était bien toléré par les patients Alzheimer à des stades débutants à modérés (Vellas *et al.*, 2011).

Des activateurs des apolipoprotéines (ApoE) ont également été envisagés afin d'améliorer la clairance du peptide A β . D'autres molécules ciblant l'agrégation du peptide A β sont actuellement en phase d'étude clinique.

3.2.2 LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES AXEES SUR LA PROTEINE TAU

Bien que l'implication de la protéine tau dans le processus de neurodégénérescence de la MA soit établie, les thérapies ciblant cette protéine n'ont pas progressé aussi rapidement que celles concernant le peptide A β (Wischik, Harrington et Storey, 2014). Ceci provient principalement du fait que l'agrégation de tau se fait dans le milieu intracellulaire, ce qui complique le développement de composés ciblés (Sigurdsson, 2009). Il existe toutefois quelques stratégies thérapeutiques visant la protéine tau (Mangialasche *et al.*, 2010 ; Aisen, Cummings et Schneider, 2012 ; Himmelstein *et al.*, 2012).

L'idée d'utiliser des inhibiteurs enzymatiques ciblant les enzymes responsables de la phosphorylation de la protéine tau a été abandonnée chez l'homme compte-tenu des nombreux effets secondaires que ces agents pouvaient provoquer. En revanche, l'utilisation de molécules permettant de stabiliser les microtubules, telles que l'épothilone D, a montré un effet positif significatif (stabilisation des microtubules et amélioration des performances cognitives) dans les modèles murins de MA (Zhang *et al.*, 2012). Cependant, les essais cliniques de Phase I portant sur l'épothilone D n'ont montré aucun bénéfice clinique.

Une étude portant chez un modèle murin de tauopathies a montré que le bleu de méthylène permettait d'améliorer les performances comportementales au test de la piscine de Morris, mais sans toutefois supprimer les DNF déjà formées (Spires-Jones *et al.*, 2014). Des molécules inhibant la fibrillation (et donc l'agrégation) de la protéine tau sont actuellement à l'étude aux stades pré-

cliniques. L'une d'entre elles, le TRx0237, un dérivé du bleu de méthylène, est actuellement en Phase III (Oz, Lorke et Petroianu, 2009 ; Himmelstein *et al.*, 2012). Ce composé améliore l'autophagie et la respiration mitochondriale (Rojas, Bruchey et Gonzalez-Lima, 2012) et inhibe l'agrégation de la protéine tau (Stack *et al.*, 2014). Cependant, son mécanisme d'action chez l'homme est encore peu connu. Il pourrait agir sur différentes cibles en inhibant l'oligomérisation du peptide A β ₄₀ et l'agrégation du peptide A β ₄₂, ainsi que l'AChE (Oz, Lorke et Petroianu, 2009). La Phase II des études cliniques a montré que le TRx0237 permettait de réduire significativement le déclin cognitif chez des patients Alzheimer aux stades débutants de la maladie (Wischnik *et al.*, 2008).

La glycogène synthase kinase 3 β (GSK-3) est une enzyme impliquée dans la phosphorylation de la protéine tau. Le développement d'inhibiteurs de la GSK-3 semble donc être une approche thérapeutique intéressante. Le lithium a montré des résultats prometteurs dans les études animales (Zhang *et al.*, 2011) et un essai préliminaire chez l'homme a démontré son potentiel inhibiteur de la GSK-3 (Straten *et al.*, 2011). De plus, une étude de suivi de patients Alzheimer traités au lithium a révélé une stabilisation des performances cognitive (Nunes, Viel et Buck, 2013).

3.2.3 L'IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie constitue une stratégie thérapeutique de choix pour le traitement de la MA (Citron, 2010 ; Mangialasche *et al.*, 2010 ; Lobello *et al.*, 2012). Chez la souris, l'utilisation de vaccin (immunothérapie active) ou d'anticorps monoclonaux (immunothérapie passive) est liée à une diminution du taux d'A β ainsi qu'à une amélioration des performances cognitives. Ces résultats prometteurs chez l'animal ont amené les chercheurs à tester ces molécules chez l'homme lors d'essais cliniques. Toutefois, à ce jour aucun traitement issu de l'immunothérapie n'a montré de bénéfices cliniques chez les patients Alzheimer (Lambracht-Washington et Rosenberg, 2013 ; Broadstock, Ballard et Corbett, 2014 ; Lannfelt, Relkin et Siemers, 2014).

3.2.3.a L'immunothérapie active

Ce type d'immunothérapie repose sur l'induction d'une réponse immunitaire par injection d'un peptide A β . L'évaluation du composé AN-1792, premier peptide A β de synthèse, s'est interrompue en Phase II car certains patients de l'étude ont présenté des méningo-encéphalites (Orgogozo *et al.*, 2003). Depuis, de nouveaux vaccins contenant des adjuvants ont été créés afin de diminuer les effets secondaires liés à ce type de vaccination (Wiessner *et al.*, 2011). Parmi ces derniers, certains sont évalués en clinique (Winblad *et al.*, 2012 ; Ryan et Grundman, 2009).

Les laboratoires Janssen et Pfizer ont interrompu le vanotide cridificar (ACC-001) en Phase II (Ryan et Grundman, 2009). Ce conjugué de fragments de peptides A β est lié à un variant de la toxine diphtérique inactivée (non toxique). Les données pré-cliniques ont pourtant indiqué que ce vaccin permettrait d'annuler les troubles cognitifs sur des modèles murins.

Le laboratoire AC Immune a également initié un essai combiné de Phase I/IIa pour étudier le composé ACI-24. Ce vaccin liposomal a été conçu pour produire une réponse d'anticorps contre l'agrégation du peptide A β . Il a été associé à une réduction de plaques séniles et à une amélioration des capacités mnésiques dans les études pré-cliniques (Muhs *et al.*, 2007).

La firme pharmaceutique Novartis a rapporté les résultats de Phase I d'un vaccin anti-A β . Ce vaccin, le CAD106 (Winblad *et al.*, 2012) a pour but de produire une forte réponse d'anticorps tout en évitant l'activation des cellules T (lymphocytes) inflammatoires (Lemere et Masliah, 2010). Les résultats semblent indiquer que le vaccin est bien toléré et sans danger pour les participants. Le CAD106 est actuellement en Phase II.

3.2.3.b L'immunothérapie passive

Ce type d'immunothérapie consiste en l'injection d'anticorps monoclonaux. Actuellement, le bapineuzumab, le solanezumab, le gantenerumab et le crenezumab sont testés en phases cliniques. Ces anticorps monoclonaux agissent sur la partie N-terminale du peptide A β et permettraient de ralentir le déclin cognitif chez certains patients.

Deux études de Phase III portant sur le bapineuzumab n'ont pas permis d'objectiver un bénéfice clinique significatif (Salloway *et al.*, 2014).

Le crenezumab est développé par AC Immune, il lie toutes les formes d'A β incluant les oligomères et les fibrilles. Il est actuellement en Phase II. L'étude ABBY a testé ce traitement chez 285 patients MCI pendant 68 semaines et elle n'a pas montré de différence significative au MMSE entre le groupe traité et le groupe placebo (Cummings *et al.*, 2014). En revanche, l'étude BLAZE (91 patients MCI Alzheimer traités pendant 68 semaines) a montré que le crenezumab était associé à un ralentissement du déclin cognitif par comparaison au groupe placebo (Cummings *et al.*, 2014).

Le gantenerumab est un anticorps monoclonal conçu pour se lier à un épitope conformationnel sur la fibrille A β (Bohrmann *et al.*, 2012). Il permet la dégradation des plaques amyloïdes en recrutant des microglies et en activant la phagocytose. L'un des essais cliniques portant sur ce composé est actuellement en Phase III.

Par ailleurs, les essais cliniques EXPEDITION-1 et -2 ont testé l'efficacité du solanezumab sur une période de 80 semaines chez 2 052 patients présentant une maladie d'Alzheimer aux stades débutants à modérés. Les résultats ont indiqué que le solanezumab n'avait aucun effet significatif sur le fonctionnement cognitif ou sur les habilités fonctionnelles des patients traités (Doody *et al.*, 2014). D'autre part, une analyse combinée de ces deux essais (*i.e.* EXPEDITION-1 / EXPEDITION-2) a révélé que le solanezumab pouvait diminuer le déclin cognitif et fonctionnel chez les patients Alzheimer aux stades débutants par comparaison au groupe placebo (Siemers *et al.*, 2015).

3.2.4 AUTRES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES

Certains chélateurs de métaux impliqués dans la MA, et plus particulièrement dans l'agrégation de l'A β et dans la phosphorylation de la protéine tau ont été évalués (Mangialasche *et al.*, 2010 ; Hong-Qi, Zhi-Kun et Sheng-Di, 2012 ; Squitti *et al.*, 2014). Une méta-analyse a montré qu'un chélateur de cuivre, le clioquinol, montre une efficacité limitée en tant qu'agent thérapeutique de la MA (Jenagaratnam et McShane, 2006). En revanche, le composé PBT2, un dérivé du clioquinol, permettrait la capture de certains métaux, tels que le cuivre et le zinc, connus pour être liés à la formation de plaques amyloïdes. Les résultats de Phase II avec ce composé sont encourageants, notamment concernant l'amélioration du fonctionnement cognitif des patients (Faux *et al.*, 2010 ; Ryan *et al.*, 2015).

Les processus de neuroinflammation sont connus pour contribuer à la pathogénèse de la MA. Par conséquent, des traitements visant à empêcher ou à atténuer les marqueurs de neuroinflammation ont été développés et sont actuellement en Phase II/III d'études cliniques (Anand, Gill et Mahdi, 2014).

Le masitinib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase diminuant l'activation des mastocytes. En Phase II, son administration en tant que traitement adjuvant (combiné à un IACHÉ ou à la memantine) a été associée à un ralentissement du déclin cognitif chez des patients Alzheimer aux stades légers à modérés (Piette *et al.*, 2011).

L'évaluation d'anti-inflammatoires tels que le dapsone, l'hydroxychloroquine et le prednisone n'a pas permis de montrer de bénéfices cliniques (Côté *et al.*, 2012). De même, aucun bénéfice clinique n'a été observé avec des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), tels que le diclofenac, le naproxen, et le rofecoxib chez des patients Alzheimer (Morales *et al.*, 2014 ; Persson, Popescu et Cedazo-Minguez, 2014). De la même façon, une étude de Phase III portant sur le tarenflurbil (AINS) n'a pas donné de résultat chez des patients Alzheimer (Green *et al.*, 2009).

De nombreux marqueurs de stress oxydant sont augmentés dans la MA. Il existe par exemple un déficit du pouvoir anti-oxydant dans le cerveau, le fluide cérébro-spinal et le sang de patients Alzheimer. Le potentiel thérapeutique d'anti-oxydants tels que la vitamine E s'est cependant révélé inefficace sur la cognition des patients Alzheimer (Corbett et Ballard, 2014). Par ailleurs, des produits naturels ayant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (curcumin, resveratrol et catéchines de thè) ont aussi fait l'objet d'investigations sérieuses comme traitement de la MA (Crichton, Bryan et Murphy, 2013). Ces produits ont montré des effets thérapeutiques prometteurs dans les modèles pré-cliniques de la MA (Darvesh *et al.*, 2010).

D'autres cibles thérapeutiques visent le dysfonctionnement mitochondrial présent précocement dans la MA. L'entrée d'APP et de peptides A β dans la mitochondrie pourrait entraîner un dérèglement de la production d'adénosine triphosphate (ATP) et favoriserait le stress oxydant. Le blocage de l'entrée du peptide A β dans la mitochondrie constitue donc une piste thérapeutique potentielle.

De nouvelles approches thérapeutiques se focalisent aussi sur certains facteurs de transcription génétiques, tel que l'eIF2- α (eukariotic initiation factor 2- α) qui pourrait jouer un rôle clé dans le développement de la MA. La délétion génétique de la kinase impliquée dans la phosphorylation de l'eIF2- α empêcherait l'apparition de troubles cognitifs (en particulier le déficit en mémoire spatiale) dans les modèles murins de MA (Ma *et al.*, 2013). Toutefois, le manque d'études sur ce type d'approche ne permet pas de conclure sur son éventuelle efficacité chez l'homme.

Le repositionnement de médicaments fait également l'objet d'études dans la MA. Il s'agit d'utiliser des médicaments déjà commercialisés pour d'autres indications que la MA mais qui présenteraient également un intérêt thérapeutique particulier pour cette maladie. Cela offre l'opportunité d'utiliser des médicaments dont le danger pour le patient et les mécanismes d'action sont bien connus. Une étude a ainsi identifié un certain nombre de médicaments potentiels tels que des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (valsartan), des inhibiteurs calciques (nitrendipine, nimodipine et nilvadipine), des rétinoïdes (acitretin), ou encore des tétracyclines (antibiotiques). L'ensemble de ces médicaments fait actuellement l'objet d'essais cliniques en Phases II et III (Corbett *et al.*, 2012).

L'insuline est essentielle dans le fonctionnement et la protection neuronale et elle est connue pour influencer la phosphorylation de la protéine tau (Bassil *et al.*, 2014). L'administration directe d'insuline dans le cerveau par le biais d'un spray nasal permet d'améliorer le fonctionnement cognitif, en particulier l'attention et la mémoire (Reger *et al.*, 2008). Un essai clinique en phase II a rapporté que ce spray pouvait avoir un impact positif sur les principaux marqueurs de la MA tels que les plaques amyloïdes, la protéine tau et le métabolisme du glucose (Craft *et al.*, 2012). Cette étude est désormais en Phase III et mesure l'effet de l'insuline par voie intranasale sur le fonctionnement cognitif de 240 patients Alzheimer.

Le dimebon, initialement développé comme un anti-histaminique, a été réintroduit avec de nouvelles indications pour le traitement de pathologies neurodégénératives dont la MA (Okun *et al.*, 2010). Le dimebon est actuellement étudié en combinaison avec le donepezil chez des patients Alzheimer aux stades légers à modérés.

Récemment, des molécules multi-cibles ont également été proposées comme thérapeutique de la MA. Parmi ces molécules, on trouve des IAChEs ayant des propriétés additionnelles telles qu'une activité anti-oxydante, des propriétés à complexer les métaux, une activité antagoniste des canaux calciques ou encore une activité inhibitrice de la β -sécrétase. L'ensemble de ces nouveaux composés présenterait un potentiel thérapeutique prometteur pour le MA (Bajda, Guzior et Ignasik, 2011 ; Carreiras *et al.*, 2013).

Au total, il existe actuellement une multitude de composés en développement qui ciblent de nombreux facteurs impliqués dans la MA. Le tableau 2 illustre une partie de ces composés actuellement en Phases II et III des essais cliniques.

Nom du candidat médicament	Mécanisme d'action	Phase de développement	Firme pharmaceutique
MK-8931		Phase III	Merck
E2609	Inhibition de la BACE	Phase II	Eisai corporation
JNJ-54861911		Phase II	Janssen
EVP-0962	Modulateur de la γ -sécrétase	Phase II	EnVivo Pharmaceuticals Watertown
ACI-24		Phase I/IIa	AC Immune
CAD106	Immunothérapie active	Phase II	Novartis Pharmaceuticals Corporation
Affitope AD02		Phase II	AFFiRiS AG
crenezumab		Phase II	Genentech
gantenerumab	Immunothérapie passive	Phase III	Chugai Pharmaceutical Corporation
solanezumab		Phase III	Eli Lilly & Compagny
BAN2401		Phase II	Eisai corporation
TRx0237	Inhibiteur de l'agrégation de la protéine tau	Phase III	TauRx Therapeutics
masitinib	inhibiteur de l'activité tyrosine kinase	Phase II	AB Science
PF-05212377	Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT ₆	Phase II	Pfizer
PBT2	Chélateur de métaux	Phase II	Prana Biotechnology Limited
étazolate (EHT-0202)	Modulateur sélectif des récepteurs GABA _A	Phase II	ExonHit Therapeutics

BACE : enzyme de type β -sécrétase.

Tableau 2 : Exemple de *Disease modifiers* en Phase II et III de développement pour la MA

(adapté de Prakash *et al.*, 2015 et de Rafii et Aisen, 2015)

Bien qu'il soit très probable que de nouveaux médicaments de la MA soient commercialisés dans les années à venir, il est important de garder à l'esprit qu'aucune des molécules présentées précédemment n'a, à ce jour, obtenue une AMM. A ce propos, la figure 7 montre que certains essais cliniques qui apparaissaient pourtant prometteurs en phase de développement précoce (*i.e.* Phase préclinique et Phase I) ont finalement été interrompus pour diverses raisons (effets secondaires, absence d'efficacité chez les patients, ...) en phase de développement tardif (*i.e.* Phases II et III).

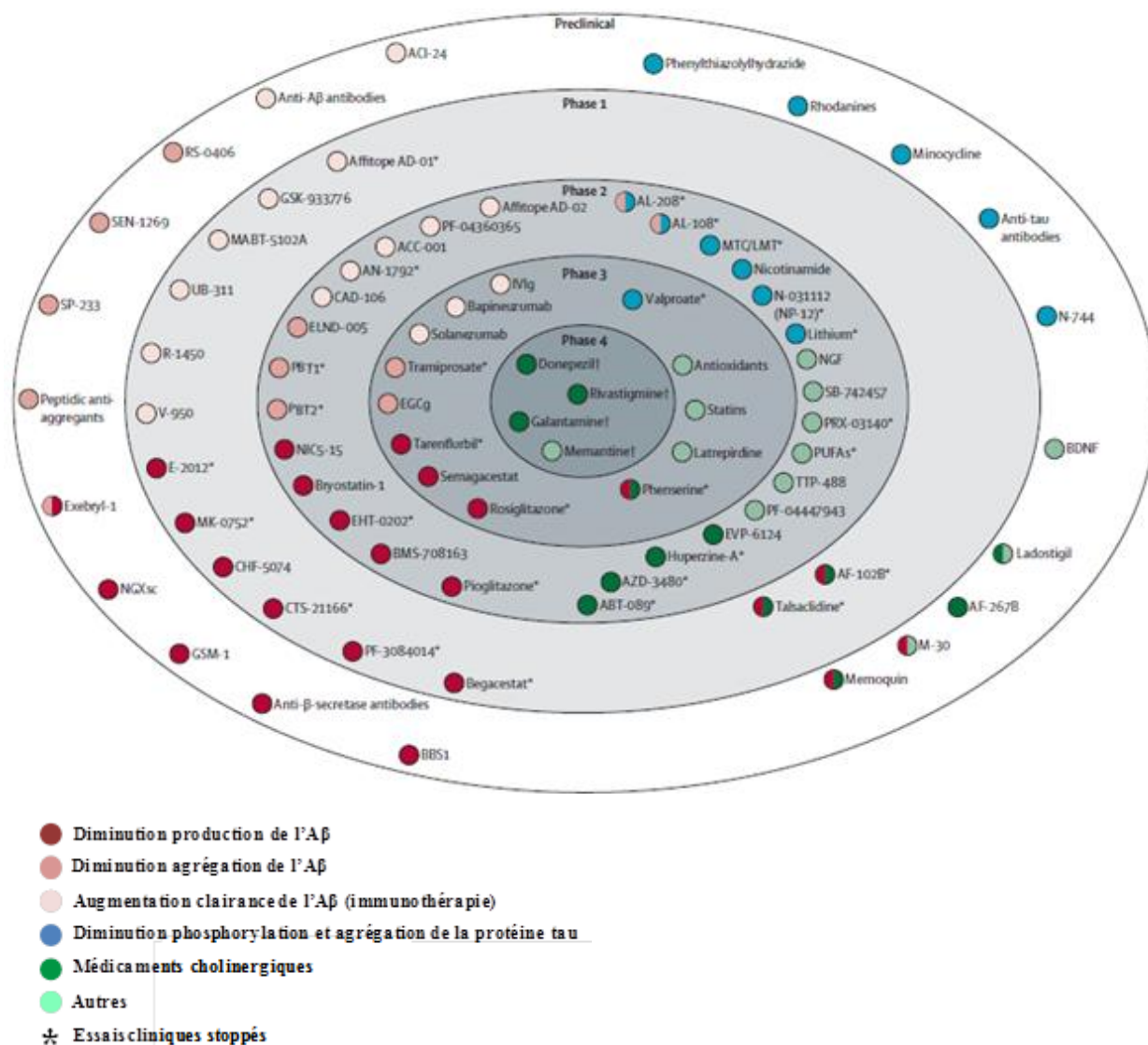


Figure 7 : Médicaments de la maladie d'Alzheimer en développement en 2010

(adapté de Mangialasche *et al.*, 2010)

Il est donc important de disposer de marqueurs objectifs du fonctionnement cognitif de façon à pouvoir prédire l'efficacité clinique d'un candidat médicament en phase de développement précoce avant d'initier les phases II et III qui sont généralement longues et très coûteuses.

Nous allons maintenant décrire les méthodes qui sont actuellement utilisées en recherche clinique pour évaluer l'efficacité pharmacologique de molécules ayant un effet sur la cognition. Nous détaillerons également les nouvelles approches visant à affiner l'évaluation de candidats médicaments de la MA en phase de développement précoce.

4. LES NOUVELLES APPROCHES VISANT A AFFINER L'EVALUATION DE CANDIDATS MEDICAMENTS DE LA MA EN PHASE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

4.1 GENERALITES SUR LE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

4.1.1 LES DIFFERENTES PHASES D'ETUDE CLINIQUE

Le développement d'un médicament passe par différentes phases d'étude, réalisées tout d'abord chez l'animal (phase pré-clinique) puis chez l'homme (phase clinique). Ces différentes phases constituent un essai clinique dont le but est de tester certains aspects portant sur le médicament tels que ses propriétés pharmacodynamiques (mécanisme d'action), son potentiel thérapeutique (efficacité et éventuels effets indésirables) ou encore ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie, modalités d'absorption, type de métabolisme, ...).

4.1.1.a La Phase pré-clinique

Cette phase a pour but d'étudier l'effet d'une molécule *in vitro* sur des cultures de cellules ainsi que sur des tissus. La molécule est ensuite testée *in vivo* chez l'animal afin d'apprécier ses effets sur le fonctionnement biologique et comportemental. Cette phase permet également de déterminer une dose maximale pouvant être tolérée chez l'animal sans risque de toxicité médicamenteuse.

4.1.1.b La Phase I

Il s'agit de la première phase d'étude d'un médicament chez l'homme qui a deux objectifs principaux. Tout d'abord, elle a pour but de déterminer la tolérance du médicament en fonction de la dose. Il s'agit, ici, d'évaluer si les données concernant la toxicité médicamenteuse observées chez l'animal sont similaires à celles constatées chez l'homme. Deuxièmement, la Phase I a pour but d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques du médicament (absorption, diffusion, métabolisme et excrétion). Le devenir du médicament dans l'organisme est ainsi mesuré en fonction du type d'administration. A l'issue de cette phase, un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du

médicament peut être proposé. Les essais cliniques de Phase I portent sur un échantillon restreint de volontaires, généralement sains¹, avec une exposition au médicament qui est de courte durée.

4.1.1.c La Phase II

La Phase II se divise en deux sous phases : la Phase II A et la Phase II B.

La Phase II A a pour objectif d'étudier les propriétés pharmacodynamiques du médicament chez l'homme. Elle permet également de mieux connaître les propriétés pharmacocinétiques du médicament. Les essais cliniques de Phase II A portent sur un échantillon restreint de volontaires, le plus souvent sains. Comme pour la Phase I, l'exposition au médicament reste de courte durée.

Lors de la Phase II B, les objectifs sont de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique du médicament, de déterminer la posologie et d'étudier les effets en fonction de la concentration du produit dans le sang. Cette phase a également pour but de mettre en évidence d'éventuels facteurs pouvant moduler la cinétique et d'éventuels effets indésirables sur une courte durée. Les essais cliniques de Phase II B intègrent un faible nombre de patients, souffrant de la pathologie ciblée par la molécule à l'étude. L'exposition au médicament est généralement de courte durée.

Dans la plupart des cas, les essais de Phase II sont des études comparatives (groupe traité *versus* groupe placebo).

4.1.1.d La Phase III

Au cours de la Phase III, les objectifs sont divers. Il s'agit dans un premier temps de confirmer et d'étendre les résultats liés à l'efficacité thérapeutique et à la sécurité d'utilisation du médicament chez l'homme. Cette phase permet également d'évaluer le rapport bénéfice/risque à moyen ou long terme et d'étudier les effets indésirables récurrents. Enfin, d'autres caractéristiques du médicament, telles que les interactions médicamenteuses, sont également étudiées. Les essais cliniques en Phase III concernent un effectif important de malades. De plus, l'échantillon de patients est moins homogène comparé aux phases précédentes et l'exposition au médicament est souvent longue. Les essais de Phase III sont établis sur la base d'un protocole randomisé en double aveugle et contrôlé par une condition placebo. Il s'agit le plus souvent d'études multicentriques (*i.e.* effectués dans de nombreux centres d'études). A l'issue de la Phase III, les données concernant le médicament peuvent être soumises aux Autorités Européennes de Santé dans le but d'obtenir une AMM.

¹ En oncologie, les essais de Phase I sont réalisés chez des patients.

4.1.1.e La Phase IV

Après obtention de l'AMM, la Phase IV a pour objectif d'affiner les connaissances portant sur le médicament et de mieux connaître la fréquence des effets secondaires. Elle permet aussi de préciser les conditions d'utilisation du produit (posologie adaptée) pour certains malades à risque n'ayant pas été prises en compte lors de la Phase III. Les essais cliniques de Phase IV concernent souvent un effectif très important de patients (plusieurs milliers) et non homogène. Dans certains cas, ces essais permettent d'identifier des effets indésirables rares non détectés lors des phases cliniques précédentes (pharmacovigilance). La Phase IV permet aussi l'étude des interactions médicamenteuses. Enfin elle contribue à l'élaboration de nouvelles formes galéniques et précise la liste des indications thérapeutiques.

4.1.2 L'ÉVALUATION COGNITIVE COMME MODELE ACTUEL D'ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE

La FDA et l'EMA (*European Medicines Agency*) imposent des mesures fiables du fonctionnement cognitif pour tester l'efficacité clinique de nouveaux médicaments de la MA (Wesnes et Harrison, 2003). En pratique, le MMSE (*Mini Mental State Examination*) (Folstein, Folstein et McHugh, 1975) et l'ADAS-Cog (*COGNitive Subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale*) (Rosen, Mohs et Davis, 1984) sont généralement utilisés pour évaluer rapidement les effets d'un candidat médicament sur le fonctionnement cognitif de patients Alzheimer (Simard et van Reekum, 1999). Cependant, ces instruments d'évaluation manquent souvent de sensibilité pour révéler de faibles modifications dans les performances cognitives des patients Alzheimer (Ferris *et al.*, 1997 ; Veroff *et al.*, 1998 ; Simard, 1998 ; Schafer *et al.*, 2011). Ces tests sont souvent préférés aux batteries d'évaluation cognitive qui, bien qu'elles mesurent plus finement la cognition, sont trop chronophages pour être administrées dans les essais cliniques (Wood et Cummings, 1999).

- Le MMSE (*Mini Mental State Examination*)

Le MMSE est un outil de diagnostic classiquement utilisé en pratique clinique, et plus particulièrement en neurologie et en psychiatrie (Derouesné *et al.*, 1999). Il s'agit d'un test d'évaluation des fonctions cognitives créé dans le but de dépister rapidement (5 à 10 minutes) un déficit cognitif chez un patient. Il permet d'évaluer une large étendue de sphères cognitives comme l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, le rappel d'informations, le langage et les praxies constructives. Le MMSE est coté sur 30 points et un score inférieur ou égal à 24 est généralement synonyme d'altérations cognitives sévères permettant d'orienter le diagnostic de démence. Ce test est utilisé dans le monde entier compte-tenu de sa facilité d'administration, de sa rapidité de passation et de l'étendue des fonctions cognitives qu'il explore. Cet outil est également le plus fréquemment

utilisé lors des essais cliniques pour cribler et mesurer l'efficacité sur le fonctionnement cognitif de candidats médicaments de la MA (Simard M et van Reekum, 1999).

Toutefois, le MMSE présente un certain nombre de biais. Tout d'abord, sa passation est sujette à une importante variabilité inter-expérimentateur et sa cotation peut dépendre de la subjectivité de l'évaluateur. De plus, ce test a initialement été conçu en langue anglaise et certains items posent des problèmes de traduction. Cela a d'ailleurs donné lieu à différentes versions en langue française. Par ailleurs, il propose des mesures du fonctionnement mnésique très limitées. Par exemple, il n'y a pas de paradigmes de reconnaissance ou indicé, ni de tâche de mémoire visuelle ni même de véritable tâche de MDT. De plus, l'attention y est également évaluée très succinctement. Ce test ne possède pas non plus d'items permettant d'évaluer certaines fonctions exécutives telles que les capacités d'abstraction. Le MMSE peut aussi manquer de sensibilité pour détecter des signes précoces de démence (patients MCI) et présenter des « effets plafonds » donnant lieu à un diagnostic de faux négatif (Folstein, Folstein et McHugh, 1975 ; Simard et van Reekum, 1999). A l'inverse, il peut aussi être sujet à des « effets plancher » pour évaluer la mémoire, le langage, et les déficits perceptifs chez des patients Alzheimer aux stades sévères.

Ces différents biais sont problématiques dans les essais thérapeutiques de la MA lorsque l'on sait que le score au MMSE est pris comme critère pour l'inclusion des participants. Ainsi, cela peut conduire à regrouper sous un même score des personnes présentant une sévérité de maladie différente. De plus, dans ce type de protocole, les évaluations répétitives peuvent se faire dans un court intervalle de temps. Il a été montré que répéter des évaluations cognitives avec le même instrument de mesure peut amener à un effet d'entraînement (Simard et van Reekum, 1999). En France, le Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO) a proposé une version du MMSE (version consensuelle du GRECO) plus homogène, avec des consignes et un système de cotation plus précis, notamment pour affiner l'inclusion des patients lors d'essais thérapeutiques.

▪ L'ADAS-Cog (COGNitive Subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale)

L'ADAS-Cog est un test cognitif très utilisé pour l'évaluation cognitive dans les essais cliniques et en particulier dans ceux concernant des traitements de la MA (Rosen, Mohs et Davis, 1984). Il s'agit d'une échelle cognitive simple et relativement rapide à administrer (20 à 45 minutes). L'ADAS-Cog permet d'évaluer les fonctions cognitives telles que la mémoire, le langage, l'orientation, la construction et la planification sur la base de 11 épreuves. Généralement, un bénéfice de quatre points au score de l'ADAS-Cog entre un groupe traité et un groupe placebo est considéré comme suffisant pour indiquer un bénéfice clinique d'une molécule donnée sur le fonctionnement cognitif (Vellas *et al.*, 2008).

Bien que l'ADAS-Cog soit un outil de référence pour l'évaluation cognitive dans les essais cliniques, elle ne présente pas des propriétés psychométriques optimales. En particulier, elle manque de sensibilité pour révéler des modifications cognitives subtiles chez les patients Alzheimer lors de la prise d'un agent thérapeutique (Wilcock *et al.*, 2000 ; Seltzer *et al.*, 2004 ; Kurz *et al.*, 2004 ; Petersen *et al.*, 2005). L'ADAS-Cog a été traduite dans différentes langues et a subi des modifications telles que l'incorporation de mesures de l'attention et des fonctions exécutives. Malgré cela, l'utilité et la sensibilité de ces nouvelles mesures n'est pas établies et c'est généralement la version standard du test qui est utilisée pour les essais cliniques (Mohs, 1997; Doraiswamy *et al.*, 2001).

L'ADAS-Cog est également sujette à un effet plafond quand il s'agit d'évaluer des formes légères de MA. Une version révisée plus sensible aux MCI a d'ailleurs été développée (Skinner *et al.*, 2012). Il existe aussi un manque de standardisation dans l'administration et dans les procédures de scoring (Connor et Sabbagh, 2008 ; Schafer, De Santi et Schneider, 2011). A ce sujet, un nombre important d'erreurs de mesure a été reporté (Doraiswamy *et al.*, 2001). Ces erreurs peuvent nuire à la détection des effets médicamenteux sur la cognition, d'une part en biaisant l'estimation des points obtenus pour un patient donné, et d'autre part en augmentant la variance des résultats d'un essai clinique (Schafer, De Santi et Schneider, 2011).

- NBT (Neuropsychological Test Battery)

La NBT a été récemment considérée par l'EMA, comme une méthode d'évaluation cognitive plus appropriée aux essais thérapeutiques de la MA. La NTB se compose de six tests cognitifs visant à évaluer la mémoire et les fonctions exécutives. Son temps d'administration est relativement rapide (environ 40 minutes). La NTB présenterait une sensibilité supérieure à l'ADAS-Cog pour détecter une amélioration cognitive suite à l'administration d'un agent thérapeutique chez les patients Alzheimer aux stades légers (Harrison *et al.*, 2007). Cependant, la NTB ne se focalise que sur les fonctions mnésiques et exécutives, et ne peut donc pas constituer à elle seule un outil pour l'évaluation du fonctionnement cognitif dans les essais cliniques.

Plus globalement, l'ensemble des tests utilisés dans les essais cliniques est soumis à un effet « test-retest ». En effet, ces tests ne sont généralement pas conçus pour une évaluation répétée chez une même personne (Harrison et Maruff, 2008). Des modifications de performance pour un participant donné peuvent donc être davantage imputable à un effet d'entraînement et à l'apprentissage de stratégies, plutôt qu'à l'effet d'un agent thérapeutique. Pour palier à ce biais, les tests cognitifs devraient avoir d'avantage de versions parallèles standardisées (Knopman et Caselli, 2012). Par ailleurs, l'utilisation de tests cognitifs tels que l'ADAS-Cog et le MMSE repose en grande partie sur une composante verbale. Il n'y a donc pas d'équivalent chez l'animal pour étudier l'effet de la molécule en phase préclinique. Ainsi il est plus difficile de faire des liens entre les résultats observés

chez l'animal et ceux observés chez l'homme en Phase I. La prédiction du potentiel thérapeutique dans les Phases II et III des essais cliniques est donc plus complexe également (Deguil *et al.*, 2013).

En conclusion, l'évaluation cognitive apparaît essentielle dans les essais cliniques portant sur le développement de médicaments ayant un effet sur la cognition. Toutefois, comme nous venons de le voir, les tests actuellement utilisés présentent certains biais et certaines limites. Une alternative serait de disposer de mesures objectives additionnelles du fonctionnement cognitif permettant d'identifier le bénéfice clinique que fournit une molécule donnée avant d'initier les Phases II et III très coûteuses et chronophages (DiMasi, Hansen et Grabowski, 2003).

Ces nouveaux marqueurs du fonctionnement cognitif pourraient être étudiés à la fois chez l'animal et chez le volontaire sain afin de prédire l'efficacité thérapeutique d'un candidat médicament. A partir de ces étapes de développement, une décision concernant l'arrêt ou la continuité de l'essai clinique pourrait être prise. La validation de tels marqueurs permettrait de réduire les délais ainsi que la taille des échantillons expérimentaux nécessaires pour démontrer le bénéfice clinique d'un nouvel agent thérapeutique. Au total, ce sont les coûts de développement du médicament qui seraient considérablement revus à la baisse.

Dans ce contexte, l'utilisation de modèles inducteurs de troubles cognitifs est pertinente. Aussi, l'utilisation de mesures objectives de l'activité cérébrale serait utile pour affiner l'évaluation du potentiel thérapeutique d'un composé en développement.

4.2 LES MODELES INDUCTEURS D'UN DECLIN COGNITIF

4.2.1 LE MODELE PHARMACOLOGIQUE DE LA SCOPOLAMINE ET SES LIMITES

La scopolamine est un parasympatholytique de type atropinique, ayant des propriétés amnésiantes qui agit comme un antagoniste des récepteurs muscariniques (Bolden, Cusack et Richelson, 1992). Elle a été utilisée en clinique dans des procédures chirurgicales et obstétriques pour induire une sédation et une amnésie post-procédure.

Durant les dernières décennies, la scopolamine a également été utilisée dans des expériences animales pour induire des déficits cognitifs lors de tâches nécessitant des capacités mnésiques préservées (Heise, 1984 ; Taffe, Weed et Gold, 1999). Le blocage des récepteurs muscariniques par la scopolamine permet d'induire un déclin cognitif présentant certaines similitudes avec celui observé dans la MA, même chez le sujet jeune (Ebert et Kirch, 1998). Le modèle pharmacologique de la scopolamine est donc intéressant pour l'étude de médicaments de la cognition en phase de développement clinique. Il a d'ailleurs été utilisé en phase préclinique dans le cadre de l'étude du potentiel thérapeutique de candidats médicaments de la MA (Ebert et Kirch, 1998). Ce modèle a aussi

montré des résultats chez des volontaires sains jeunes et âgés. Il a par exemple été montré chez ce type de population que des IChEs, tels que la physostigmine (Preston *et al.*, 1988) ou le donepezil (Snyder *et al.*, 2005) permettaient d'inverser l'action sédatrice et amnésiante de la scopolamine.

Cependant, ce modèle pharmacologique présente différentes limites. Tout d'abord, il ne permet pas de reproduire les aspects pathologiques et la nature du processus de neurodégénérescence de la MA (Van Dam et De Deyn, 2006). Ensuite, la scopolamine présente certains effets secondaires tels qu'un effet sédatif, un phénomène d'accommodation et une sécheresse buccale. De plus, elle ne cible que l'acétylcholine, or d'autres neurotransmetteurs sont également impliqués dans la MA (Rossore et Iversen, 1986). Ce modèle n'est donc pas applicable à l'étude des médicaments qui ne ciblent pas le système cholinergique. Enfin, il peut également exister une interaction pharmacologique potentielle entre la molécule testée et la scopolamine. Il devient ainsi difficile de savoir si les modifications observées sur le plan cognitif sont imputables à l'agent thérapeutique testé ou à une possible interaction médicamenteuse.

Dans ce contexte, les pharmacologues se sont penchés vers des alternatives non pharmacologiques. Trois modèles potentiels apparaissent intéressants pour l'induction de troubles cognitifs réversibles chez le volontaire sain et chez le rongeur : la stimulation magnétique transcranienne répétitive, l'hypoxie cérébrale et la privation de sommeil.

4.2.2 LES ALTERNATIVES NON PHARMACOLOGIQUES (CHALLENGE MODELS)

4.2.2.a La stimulation magnétique transcranienne répétitive (SMTr)

La SMT est une méthode de stimulation cérébrale non invasive et indolore qui est basée sur l'induction d'un champ magnétique sur une petite zone du scalp. Les neurones qui se trouvent à l'intérieur de ce champ magnétique subissent une modification de leur activité. Une stimulation à basse fréquence (autour de 1 Hz) engendre une suppression temporaire de l'excitabilité corticale, alors qu'une stimulation à haute fréquence (10-20 Hz) provoque une augmentation temporaire de l'excitabilité corticale. Cette méthode a initialement été utilisée pour l'étude du cortex moteur (Barker, Jalinous et Freeston, 1985). Plus récemment, il a été montré que la SMTr de certaines zones d'intérêt provoque une lésion virtuelle conduisant à un déclin cognitif transitoire (Sparing et Mottaghy, 2008 ; Guse, Falkai et Wobrock, 2010). L'utilisation de ce type d'approche dans les essais cliniques de la MA semble donc pertinente. En effet, l'induction d'un déclin cognitif réversible à la fois chez l'animal et chez le volontaire sain permettrait de prédire le potentiel thérapeutique d'un médicament avant d'initier les Phases II et III (Deguil *et al.*, 2013).

Les recherches portant sur la SMTr se sont principalement axées sur la stimulation du réseau fronto-pariétal de façon à mieux comprendre son implication dans les processus mnésiques. Les protocoles de lésions virtuelles ont en particulier mis en évidence des asymétries hémisphériques dans les processus mnésiques chez le sujet sain. Une étude a par exemple montré que l'encodage en mémoire épisodique pour un matériel verbal est altéré lors de la stimulation répétée du cortex préfrontal gauche, alors que l'encodage pour un matériel non verbal est altéré lorsque cette région est stimulée uniquement à droite (Floel *et al.*, 2004). Une autre étude a également révélé que les processus de récupération étaient perturbés suite à la lésion virtuelle du cortex préfrontal dorsolatéral droit lors d'une tâche de mémoire épisodique verbale (Sandrini *et al.*, 2003). Des lésions virtuelles au niveau du gyrus angulaire (partie du lobule pariétal inférieur) sont aussi associées à des perturbations dans le processus de récupération en mémoire épisodique (Sestieri *et al.*, 2013).

Peu d'études ont à ce jour étudié les effets de la SMTr sur les processus de mémoire et d'apprentissage chez l'animal (Kling *et al.*, 1990 ; Ahmed et Wieraszko, 2006 ; Li *et al.*, 2007). Cela est en partie lié à des raisons méthodologiques, comme la difficulté à stimuler une zone précise chez le rat. A titre d'exemple, Li *et al.* (2007) ont étudié l'effet de la SMTr à basse fréquence (0,5 Hz) chez le rat en variant le type de stimulation (aiguë ou chronique). Ils ont montré que la stimulation chronique provoque un déficit dans les processus de récupération en mémoire spatiale (test de la piscine de Morris) à court et long termes mais sans toutefois affecter les processus d'encodage et la MDT. La stimulation aiguë provoque quant à elle, uniquement une altération dans les processus de mémoire spatiale à long terme sans affecter les performances en MDT. Cette technique ne permet toutefois pas de stimuler des zones cérébrales profondes telles que l'hippocampe, l'amygdale ou encore les corps mamillaires (Rudiak et Marg, 1994).

Au total, la SMTr semble être intéressante pour l'évaluation pharmacologique de nouveaux candidats médicament de la MA en phase de développement précoce. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune donnée concernant l'effet des IChEs ou de la memantine sur des lésions virtuelles.

4.2.2.b L'hypoxie cérébrale

L'hypoxie cérébrale peut se définir comme une diminution de l'apport en oxygène au cerveau. L'intérêt de l'utiliser comme modèle inducteur d'un déclin cognitif réversible repose sur les études conduites dans le domaine de l'alpinisme et de l'aviation (études des capacités de raisonnement des aviateurs à différentes altitudes). Les troubles cognitifs induits par l'hypoxie cérébrale dépendent de deux facteurs : le niveau de sévérité de l'hypoxie et le type de population la subissant (expérimentée *versus* non-expérimentée). Les fonctions cognitives de haut niveau telles que la MDT, les fonctions

exécutives et l'attention sont affectées par l'hypoxie (Blogg et Gennser, 2006 ; Van Dorp *et al.*, 2007 ; Elmenhorst *et al.*, 2009).

Plus précisément, l'impact de l'hypoxie sur le fonctionnement cognitif a été mis en évidence dans diverses tâches cognitives. Par exemple, lors d'une tâche de raisonnement grammatical effectuée dans une chambre de décompression à différentes altitudes, une corrélation positive est retrouvée entre le déficit du fonctionnement exécutif et l'altitude (Green et Morgan, 1985). Lors d'un paradigme de temps de réaction de type Go-noGo, les capacités de MDT sont aussi affectées par l'hypoxie (Kida et Imai, 1993). De plus, Noble *et al.* (1993) ont observé un léger ralentissement à des tâches mesurant le fonctionnement exécutif. Mais ce ralentissement n'a pas été retrouvé dans d'autres études (Berry *et al.*, 1989 ; Van der Post *et al.*, 2002).

Les déficits cognitifs observés chez le volontaire sain subissant une hypoxie cérébrale sont relativement similaires aux perturbations neuropsychologiques retrouvées dans les démences neurodégénératives (Van der Post *et al.*, 2002). De plus, il a également été montré que l'hypoxie provoque des perturbations au niveau des systèmes cholinergique (Muthuraju *et al.*, 2009) et glutamatergique (Viu *et al.*, 2000), tout deux connus pour être largement impliqués dans la MA.

Par ailleurs, des mesures physiologiques ont mis en évidence l'impact de l'hypoxie sur l'activité électrique cérébrale (EEG). En EEG de repos (resting-state), l'hypoxie induit une augmentation de la puissance spectrale dans les rythmes lents (delta et thêta) et une diminution dans le rythme alpha (Kraaier, Van Huffelen et Wieneke, 1988 ; Van der Worp *et al.*, 1991 ; Saletu *et al.*, 1996). Ces modifications de l'activité EEG sont caractéristiques d'une altération cognitive et sont fréquemment retrouvées dans la MA (Lizio *et al.*, 2011). Les analyses EEG au cours de tâches cognitives (potentiels évoqués cognitifs) ont également montré que l'hypoxie induit une augmentation de la latence de l'onde P300 (Wesensten *et al.*, 1993 ; Fowler et Prlic, 1995). Cette modification est caractéristique de processus attentionnels moins efficaces.

Les études en neuro-imagerie basées sur la quantification du débit sanguin cérébral ont montré que l'hypoxie modifie l'activité cérébro-vasculaire dans différentes régions cérébrales (Buck *et al.*, 1998 ; Pagani *et al.*, 2011). Ces modifications sont principalement retrouvées au niveau des lobes frontaux (Pagani *et al.*, 2011) où une réduction métabolique est observée (Hochachka *et al.*, 1991). L'hypoxie cérébrale affecte donc des structures cérébrales impliquées dans les processus attentionnels, ce qui corrobore la détérioration observée sur le plan cognitif.

Les études chez les rongeurs indiquent que l'hypoxie provoque le même pattern de troubles cognitifs que celui observé chez l'homme. De plus ces troubles sont modulés, comme chez l'humain,

par l'intensité (modulée par le niveau d'altitude), la fréquence et la durée de l'hypoxie (Shukitt-Hale *et al.*, 1994 ; 1996). Dans différentes tâches cognitives, des effets de l'hypoxie sur les performances d'encodage et de consolidation en mémoire sont retrouvés chez le rongeur (Viu *et al.*, 2000 ; Udayabanu *et al.*, 2008). Par exemple, une exposition chronique (Barhwal *et al.*, 2009 ; Muthuraju *et al.*, 2009) ou aiguë (Shukitt-Hale, Stillman et Lieberman, 1996) à l'hypoxie engendre des difficultés d'apprentissage à un test de mémoire spatiale (test de la piscine de Morris). Sur d'autres tâches cognitives (labyrinthe en Y, reconnaissance d'objets nouveaux), une exposition brève à l'hypoxie provoque des performances déficitaires en MDT spatiale (Bekker *et al.*, 2007 ; Haile *et al.*, 2009).

A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée aux effets potentiels des médicaments symptomatiques de la MA sur l'hypoxie chez l'homme. En revanche de telles études ont été réalisées chez les rongeurs. Il a par exemple été montré que des IChEs, tels que la physostigmine et la galantamine, permettent d'atténuer les effets d'une hypoxie chronique sur les capacités d'apprentissage en mémoire spatiale et sur la MDT (Bekker *et al.*, 2007 ; Muthuraju *et al.*, 2009). L'administration de physostigmine chez le rongeur avant une exposition à l'hypoxie permet également de préserver les capacités de reconnaissance dans une tâche de MDT, connue pour être sensible à l'hypoxie (Bekker *et al.*, 2007). Dans un test d'évitement actif (shuttle box), le donepezil peut également améliorer les capacités d'apprentissage chez le rat sous hypoxie (Dimitrova et Getova-Spassova, 2006).

Toutefois, il est important de souligner qu'il existe de nombreuses divergences méthodologiques entre les études (humaines et animales) concernant l'administration de l'hypoxie. Il est donc difficile de tirer des conclusions globales.

4.2.2.c La privation de sommeil

Par comparaison aux autres challenges modèles, la privation de sommeil (PS) constitue une méthode simple, réversible et relativement sans danger pour induire des déficits cognitifs à la fois chez l'animal et chez le volontaire sain. Chez l'homme la PS est associée à des déficits dans diverses sphères cognitives telles que l'attention (la vigilance en particulier), la mémoire épisodique (verbale et visuelle), l'apprentissage, les fonctions exécutives, la MDT et les processus de décision (Lim, Choo et Chee, 2007 ; Chuah *et al.*, 2009 ; Mograss *et al.*, 2009 ; McCoy et Strecker, 2011). Ces troubles peuvent s'apparenter à ceux présents aux stades débutant de la MA.

Les mesures réalisées en neuro-imagerie fonctionnelle indiquent que ces déficits cognitifs induits par la PS chez l'homme sont négativement corrélés avec l'activité cérébrale. A titre d'exemple, une étude en tomographie par émission de positons (TEP) a montré qu'il existe une diminution du

métabolisme du glucose au sein des aires fronto-pariétales ainsi qu'au niveau du thalamus (Thomas *et al.*, 2000). Des aires additionnelles sont également activées lors de la PS. Toutefois leur activité est plus dépendantes des spécificités de la tâche que de l'activité du réseau fronto-pariétal (Lim *et al.*, 2010 ; Chee *et al.*, 2010). L'hypométabolisme présent dans les régions frontales (Mu *et al.*, 2005^a) et pariétales postérieures (Mu *et al.*, 2005^b) a été positivement corrélé avec les performances déficitaires en MDT. Une autre étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a montré que le cortex préfrontal est particulièrement vulnérable à la PS lors de la réalisation d'une tâche d'attention divisée (Jackson *et al.*, 2011).

La PS a également permis d'étudier l'effet de substances psychoactives, telles que la caféine, la dextroamphétamine ou encore le modafinil sur le fonctionnement cognitif (Killgore *et al.*, 2008). Le modafinil est un psychostimulant utilisé comme traitement symptomatique de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique. Il s'agit d'un composé non amphétaminique qui restaure ou améliore le niveau et la durée de l'éveil ainsi que la vigilance diurne. Il a été montré que le modafinil permet d'atténuer les effets délétères de la PS sur la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention chez le rongeur (Piérard *et al.*, 2007) et chez le volontaire sain (Repantis *et al.*, 2010 ; Ray *et al.*, 2012). De plus, une étude en IRMf a montré durant une tâche attentionnelle de type n-back que le modafinil module les effets de la PS (Thomas et Kwong, 2006).

Les effets de la PS sont caractérisés par une diminution de l'activité dans le réseau exécutif (cortex préfrontal latéral et médian, cortex pariétal postérieur et thalamus). Cette diminution est d'autant plus marquée lorsque la tâche augmente en difficulté (1-, 2- et 3-back). Une simple dose de modafinil permet d'annuler les effets de la PS dans le réseau exécutif, mais cela uniquement lorsque la difficulté de la tâche attentionnelle est modérée (2-back) (Thomas et Kwong, 2006).

Par ailleurs, la PS résulterait sur le plan neuro-fonctionnel d'un dysfonctionnement cholinergique (Chuah et Chee, 2008 ; Chuah *et al.*, 2009). Une étude a observé qu'une PS de 24h induit des déficits dans les performances en mémoire à court terme et des déficits d'attention visuelle chez 28 volontaires jeunes et sains. Cette étude a également montré que 17 jours de traitement par donepezil permettaient de diminuer ces déficits chez les mêmes participants. Les perturbations cognitives induites par la PS ont également été associées à une diminution de l'activation corticale postérieure (sulcus intrapariétal et cortex extrastrié) connue pour jouer un rôle dans l'attention et le traitement visuel. Les améliorations induites par le donepezil sur le plan cognitif ont été associées à une augmentation de cette activité corticale postérieure (Chuah et Chee, 2008). Chez le même type de sujets, Chuah *et al.* (2009) ont montré lors d'une étude en IRMf que le donepezil atténue les effets d'une PS en améliorant les performances attentionnelles et les processus d'encodage à une tâche de mémoire épisodique verbale. Ces améliorations ont été associées à une augmentation de l'activation de la région préfrontale inférieure gauche lors de la phase d'encodage. Cette même étude a également mis

en évidence que le donepezil était associé à une augmentation de l'activité dans les régions cérébrales impliquées dans l'attention et les processus d'encodage en mémoire lors d'une tâche de jugement sémantique. En revanche, une étude plus récente a montré qu'un traitement par donepezil de 17 jours ne permet pas d'atténuer de façon significative les effets délétères d'une PS de 24h sur la mémoire et les fonctions exécutives chez des sujets sains (Dodds *et al.*, 2011). L'administration de donepezil est également associée à une réduction des déficits attentionnels et mnésiques induit par la PS chez des volontaires sains sensibles à la PS (Repantis, Laisney et Heuser, 2010).

Aucune étude n'a encore étudié l'effet de la memantine chez des volontaires sains privés de sommeil.

Chez les animaux, la PS peut affecter les capacités d'apprentissage et de mémoire en particulier dans des tâches expérimentales dépendant de l'intégrité hippocampique, comme les tests d'apprentissage spatiaux. Chez le rat, une PS de 6h a été associée à une altération des capacités d'apprentissage spatial et mnésiques dans le test de la piscine de Morris (Guan, Peng et Fang, 2004). A des tests de mémoire épisodique (test de reconnaissance d'objets nouveaux), le fait d'administrer une PS après la phase d'acquisition, provoque un déficit de reconnaissance des objets durant la phase de rétention (Halassa *et al.*, 2008 ; Palchykova, Winsky-Sommerer et Tobler, 2009). Les capacités de MDT (Piérard *et al.*, 2007) et les processus attentionnels (Córdova *et al.*, 2006) sont également sensible à la PS chez le rongeur.

Chez le rat, la memantine augmente significativement la latence d'endormissement et le temps total d'éveil. Durant le sommeil, elle est associée à une réduction du temps passé dans les stades de sommeil profond et paradoxal (Ishida et Kamei, 2009). Ce médicament peut également prévenir la somnolence excessive chez le rat privé de sommeil (Lima *et al.*, 2008 ; Deurveilher, Rusak et Semba, 2009). Son effet sur le maintien de l'éveil pourrait même être plus puissant que celui du methylphenidate (psychostimulant inhibant la recapture de la dopamine) (Ishida et Kamei, 2009). La memantine peut induire une libération de dopamine dans le cortex préfrontal, entraînant l'augmentation du niveau d'éveil et des activités locomotrices chez l'animal (Spanagel, Eilbacher et Wilke, 1994 ; Hanania et Zahniser, 2002). Il a par ailleurs été montré que la memantine peut provoquer des effets comportementaux et des déficits cognitifs similaires à ceux observés avec d'autres antagonistes des récepteurs NMDA chez le rat (Gilmour *et al.*, 2009 ; Dix *et al.*, 2010).

Les marqueurs EEG de troubles cognitifs induits par une privation de sommeil sont décrits dans le chapitre IV.

4.3 LES OUTILS D'EXPLORATION CEREBRALE FONCTIONNELLE

4.3.1 LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale permettant de visualiser une activité métabolique en trois dimensions grâce à un radiotracteur faiblement radioactif (injecter au préalable). Le ^{18}F FDG (fluorodesoxyglucose), un analogue radiopharmaceutique du glucose, est un radiotracteur très utilisé en TEP (TEP-FDG). Celui-ci se fixe aux molécules consommant du glucose (et donc en activité) et émet des positons qui seront visualisés (Soret et Gontier, 2010). Cette méthode permet d'obtenir une représentation cérébrale fonctionnelle avec une résolution spatiale relativement haute (de l'ordre de 5 à 10 mm³). En revanche, la TEP présente une très faible résolution temporelle (de l'ordre de plusieurs minutes) (Gosseries *et al.*, 2008). De ce fait, cet outil n'est pas très adapté pour l'étude du fonctionnement cérébral au cours de tâches cognitives. Néanmoins, la TEP-FDG a été utilisée dans des essais cliniques afin de détecter si un agent thérapeutique pouvait provoquer des changements biochimiques dans les tissus.

Des marqueurs de l'effet du donepezil ont pu être identifiés avec ce type de technique chez les patients Alzheimer. Par exemple, une étude réalisée à l'état de repos chez des patients Alzheimer a révélé que le donepezil est associé à un ralentissement du déclin de l'activité cérébrale fonctionnelle, en particulier au niveau du lobe pariétal droit, du lobe temporal gauche et des lobes frontaux gauche et droit (Tune *et al.*, 2003). De même, durant une stimulation audio-visuelle passive (film), il a été montré que le donepezil est lié à des changements métaboliques spécifiques dans le cortex pré-frontal gauche et l'hippocampe droit chez des patients Alzheimer. Ces effets ont été trouvés alors qu'il n'existait aucune différence au niveau des performances cognitives entre les conditions donepezil et placebo (Teipel *et al.*, 2006).

Des marqueurs de l'effet de la memantine ont également pu être identifiés en TEP chez des patients Alzheimer. Un suivi longitudinal de patients Alzheimer traités avec de la memantine pendant 52 semaines a révélé que le métabolisme du glucose sur l'ensemble du cerveau était préservé plus longtemps chez le groupe traité que chez le groupe placebo (Schmidt *et al.*, 2008). Une autre étude en TEP-FDG a aussi révélé que dix semaines de traitement par memantine permettent d'augmenter l'activité métabolique dans le gyrus temporal inférieur et dans le lobule pariétal inférieur de patients Alzheimer (Sultzer *et al.*, 2010).

4.3.2 L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE

En imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale, un suivi sur deux ans de patients Alzheimer traités par donepezil n'a pas révélé d'impact du médicament sur l'atrophie hippocampique (Wang *et al.*, 2010). Cependant, il a été montré qu'il existait une réduction de l'atrophie hippocampique chez des patients Alzheimer traités par memantine pendant six mois (Weiner *et al.*, 2011). Schmidt *et al.* (2008) reportent la même tendance après un an de traitement par memantine. Wilkinson *et al.* (2012) n'ont quant à eux pas observé de différences sur l'atrophie hippocampique chez des patients Alzheimer aux stades débutants à modérés lors d'un traitement d'un an par memantine.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet l'étude du fonctionnement cérébral régional durant une tâche donnée. Lors de l'activation d'une zone cérébrale, les neurones consomment de l'oxygène qui est apportée par l'hémoglobine. Cette consommation d'oxygène engendre des modifications hémodynamiques cérébrales locales visibles en IRMf. En effet, l'hémoglobine oxygénée ne possédant pas les mêmes propriétés magnétiques que celle qui est désoxygénée, il se produit un effet « BOLD » (*Blood Oxygenated Level Dependent*). Les variations du signal BOLD peuvent être détectées et permettent de suivre les zones cérébrales en activité durant une tâche cognitive.

L'IRMf possède une excellente résolution spatiale (quelques millimètres). En revanche sa résolution temporelle est relativement limitée (entre 2 et 3 secondes) (Gosseries *et al.*, 2008). Cet outil fournit donc une mesure indirecte du fonctionnement cérébral.

L'IRMf a été utilisée pour étudier les effets des médicaments de la MA comme le donepezil et la memantine. Dans une étude en IRMf, Kircher *et al.* (2005) ont montré que le donepezil restaure l'activité cérébrale au niveau du gyrus fusiforme lors d'une tâche de mémoire visuelle (reconnaissance de visages après un délai) chez des patients Alzheimer traités depuis dix semaines. Avec ce même type de tâche cognitive, une activation spécifique liée à l'effet du donepezil a également été observée au niveau du cortex préfrontal ventrolatéral chez des patients MCI (Petrella *et al.*, 2009). Une autre étude en IRMf a observé que le donepezil (après environ 5 semaines de traitement) pouvait augmenter l'activité dans les régions frontales durant une tâche de mémoire de travail chez des patients MCI qui présentaient initialement un déficit de cette activité (Saykin *et al.*, 2004). Lors d'une tâche d'encodage verbale en mémoire épisodique, le donepezil (après 3 mois de traitement) a été associé à une restauration de l'activité dans le lobe temporal médian (régions hippocampique et parahippocampique) ainsi qu'à une amélioration de la désactivation des régions pariétales chez des patients MCI (Risacher

et al., 2013). En IRMf, lors d'un resting-state, une augmentation de l'activité dans le précuneus droit a été observé chez des patients Alzheimer aux stades modérés à sévères traités par memantine (Lorenzi *et al.*, 2011). Il n'y a cependant aucune étude qui a étudié l'effet de la memantine chez des patients ou chez des sujets sains au cours de tâches cognitives en IRMf.

Cerullo *et al.*, (2007) ont évalué en IRMf, l'effet de 8 semaines de traitement par memantine chez des patients schizophrènes aux cours d'une tâche de MDT (n-back). Les auteurs ont observé une augmentation d'activité dans le gyrus frontal inférieur gauche et une diminution d'activité dans le lobule pariétal inférieur gauche chez les patients traités par memantine (par comparaison à un groupe placebo).

Des études en IRMf réalisées chez le volontaire sain ont également révélé des marqueurs de l'effet du donepezil et de la memantine. Chuah *et al.* (2009) ont testé, l'effet du donepezil chez des volontaires jeunes et sains lors d'une tâche de jugement sémantique dans un contexte de privation de sommeil induisant des troubles de la mémoire épisodique. Les auteurs ont noté que le donepezil était associé à une amélioration de l'activation des régions cérébrales impliquées dans l'attention et dans les processus d'encodage en mémoire. Durant une tâche attentionnelle auditive, des volontaires sains traités par memantine (pendant 21 jours) présentaient une diminution de l'activation du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur (Van Wagneningen *et al.*, 2009).

4.3.3 L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

L'EEG consiste en la mesure de l'activité électrique cérébrale par le biais d'électrodes placées à la surface du scalp. Contrairement à la TEP et à l'IRMf, cette méthode permet d'explorer l'activité cérébrale quasiment en temps réel. Elle constitue donc un outil intéressant pour l'étude des processus cognitifs dynamiques. Cet outil est développé en détails dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III

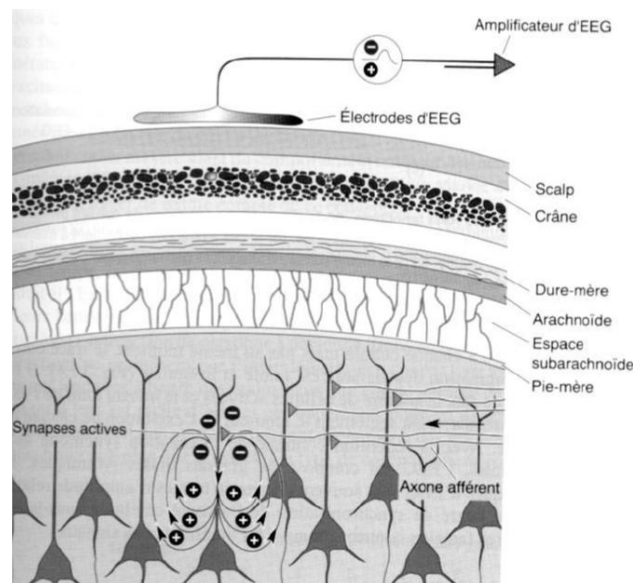
L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE
COMME METHODE D'EXPLORATION DYNAMIQUE
DES PROCESSUS COGNITIFS

1. GENERALITES SUR L'ELECTROENCEPHALOGRAPHIE (EEG)

1.1 PRINCIPE DE L'ENREGISTREMENT DE L'ACTIVITE ELECTRIQUE CEREBRALE

Deux neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire d'une fente synaptique. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action pré-synaptique, des neurotransmetteurs sont libérés et se fixent au niveau de récepteurs post-synaptiques spécifiques. Cette fixation entraîne une ouverture des canaux ioniques, et conduit à la formation de potentiels post-synaptiques pouvant être excitateurs ou inhibiteurs (en fonction du type de neurotransmetteur). L'électroencéphalographie (EEG) mesure des différences de potentiels variant dans le temps entre des électrodes de scalp.

Un neurone pyramidal constitue un dipôle unitaire (charges positives et négatives séparées par une faible distance). L'activité de ce neurone ne peut être recueillie en surface, d'une part à cause de la faible amplitude du signal qu'il émet et d'autre part en raison des différentes enveloppes qui le séparent des électrodes d'enregistrement EEG. Un ensemble de neurones pyramidaux s'organise en colonnes. Ceci permet une sommation des dipôles et la génération d'un dipôle électrique équivalent. L'activité de ce dernier est alors suffisante pour être recueillie à la surface du scalp et traduit l'activité EEG (Elul, 1971) (Figure 8).

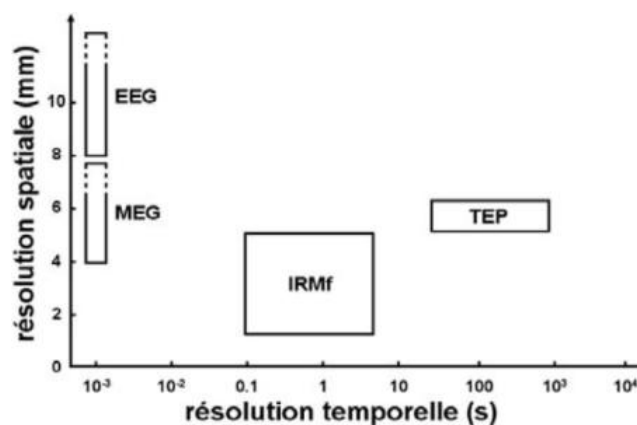


L'activité des neurones pyramidaux organisés en colonnes est recueillie en surface par le biais d'électrodes après avoir traversée les différentes enveloppes séparant le cortex cérébral de la surface du scalp.

Figure 8 : Principe de l'enregistrement EEG (Bear, Connors et Paradiso, 2007)

1.2 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE L'EEG

Contrairement aux autres techniques d'imagerie fonctionnelle classiquement utilisées (IRMf et TEP) en clinique et en recherche, l'EEG présente une excellente résolution temporelle (Figure 9).



La représentation spatiale est exprimée sur l'axe des ordonnées en millimètres et la résolution temporelle sur l'axe des abscisses en secondes. MEG : magnéto-encéphalographie.

Figure 9 : Représentation schématique des résolutions spatiale et temporelle des méthodes d'imagerie fonctionnelle les plus couramment utilisées (Gosseries *et al.*, 2008)

En EEG, la résolution temporelle dépend uniquement de la fréquence d'échantillonnage de l'enregistrement (*i.e.* $1/T$ où T est l'intervalle de temps entre deux mesures). Une fréquence d'échantillonnage de 512 Hertz (voire 1024 Hz) peut être utilisée pour l'acquisition des données EEG. Celle-ci permet d'obtenir un signal avec une résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde (ms).² Avec ce type de technique, il est donc possible d'enregistrer l'activité cérébrale quasiment en temps réel. C'est pour cette raison que l'EEG est très utilisée en clinique pour le diagnostic de pathologies neurologiques telles que l'épilepsie (Smith, 2005). De plus, cette technique a l'avantage d'être non invasive (contrairement à la TEP) et relativement peu coûteuse (comparée à l'IRMf). Enfin, les mesures fournies par l'EEG sont reproductibles (chez l'homme et l'animal).

Cependant, l'EEG présente une résolution spatiale relativement faible (Figure 9). Afin de profiter de la résolution temporelle de l'EEG et de la résolution spatiale de l'IRMf, une nouvelle méthode visant à coupler l'EEG et l'IRMf se développe actuellement en recherche (pour exemple: Neuner *et al.*, 2014).

² Des fréquences d'échantillonnage de 512 Hz et de 1024 Hz correspondent respectivement à des résolutions temporelles de $1/512$ sec (soit 1.95 msec) et de $1/1024$ sec (soit 0.98 msec).

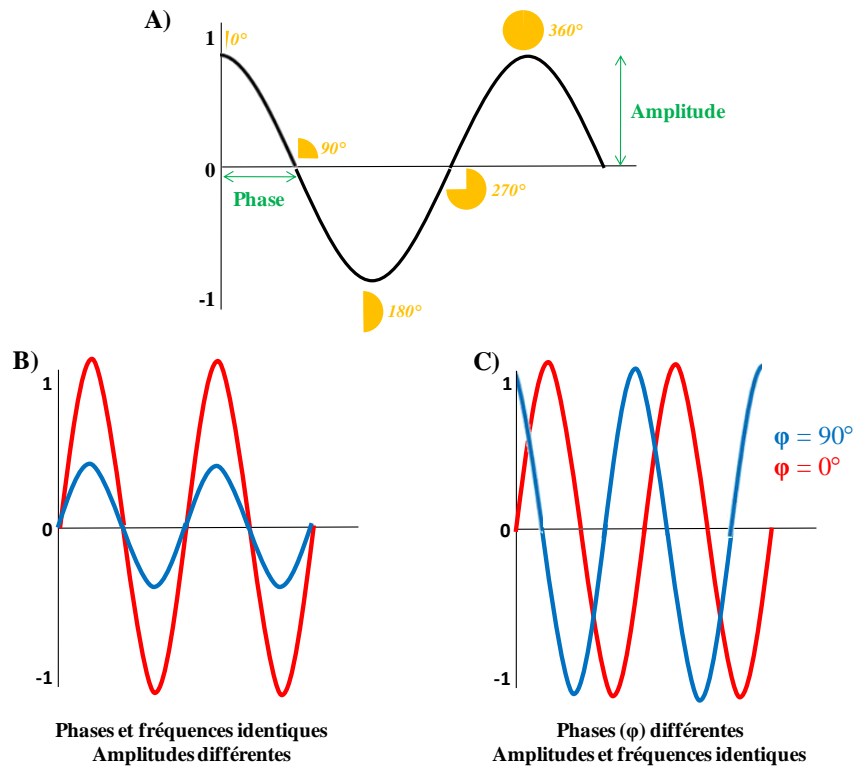
Une autre alternative pour profiter de l'excellente résolution temporelle de l'EEG tout en améliorant sa résolution spatiale est d'avoir recours à des méthodes d'analyses des sources électriques. Ces méthodes consistent en la recherche des générateurs cérébraux de l'activité électrique enregistrée sur le scalp. Il s'agit de méthodes mathématiques basées sur les principes de la loi de conservations des charges et des équations de Maxwell. Selon cette loi, si la distribution des courants primaires et la conductivité sont connues sur l'ensemble du volume cérébral, il est alors possible de calculer le potentiel en tout point de ce volume (même au niveau des électrodes) (Garnero, 2001). La résolution de cette équation correspond à « la résolution du problème direct ». En d'autres termes, résoudre ce problème revient à déterminer quelle activité électrique enregistrée sur le scalp est générée par une activité profonde. Or en pratique, le problème est plutôt de déterminer les générateurs cérébraux des activités de scalp. Il s'agit alors de « la résolution du problème inverse » qui consiste en la reconstruction en trois dimensions des activités électriques cérébrales à partir des signaux recueillis en surface.

Différentes approches, telles que les méthodes dipolaires et les méthodes distribuées, ont été développées afin de résoudre ce problème. Parmi les méthodes distribuées, on peut présenter à titre d'exemple la méthode LORETA (*Low Resolution Electrical Tomography*) (Pascual-Marqui, 2002), qui permet le calcul de la densité de courant de façon distribuée grâce à une grille en 3D représentant le volume cérébral. Chaque nœud (ou point) de cette grille correspond à une source électrique. L'étude de la distribution en chaque nœud de l'activité électrique (force et direction) permet de déterminer les champs électriques et magnétiques enregistrés sur le scalp. Cette méthode a été améliorée pour donner lieu récemment à la méthode swLORETA (*standardized-weight LORETA*) permettant une meilleure reconstruction des sources électriques profondes (Palmero-Soler *et al.*, 2007).

2. LE TRAITEMENT DU SIGNAL EEG

2.1 LA MODELISATION MATHEMATIQUE DU SIGNAL EEG

Le signal EEG brut peut être conceptualisé d'un point de vue mathématique comme une superposition d'ondes sinusoïdales. Une onde sinusoïdale peut varier selon trois paramètres : son amplitude, sa fréquence et sa phase (Figure 10).



A) L'onde sinusoïdale se propage à une certaine amplitude (axe des ordonnées) en fonction du temps (axe des abscisses). La phase correspond à l'écart de temps entre le début de l'onde et le moment où elle coupe l'axe des abscisses. La période correspond à la durée du cycle, elle peut être exprimée en degrés.

B) Représentation de deux ondes sinusoïdales de mêmes phase et fréquence mais d'amplitude différente.

C) Représentation de deux ondes sinusoïdales de mêmes amplitude et fréquence mais de phase différente. Pour la courbe bleue, la valeur de phase est de $\varphi = 90^\circ$ ($\pi/2$). Pour la courbe rouge elle est de $\varphi = 0^\circ$.

Figure 10 : Illustration du signal sinusoïdal

Mathématiquement, le signal sinusoïdal est exprimé selon la formule suivante :

$$f(t) = A \cdot \sin(\omega_0 t + \varphi) ; \text{ où :}$$

A = maximum d'amplitude de l'onde sinusoïdale par rapport à l'axe des abscisses (exprimée en μV)

$\omega_0 = f / (2\pi)$ = fréquence de l'onde (exprimée en Hz)

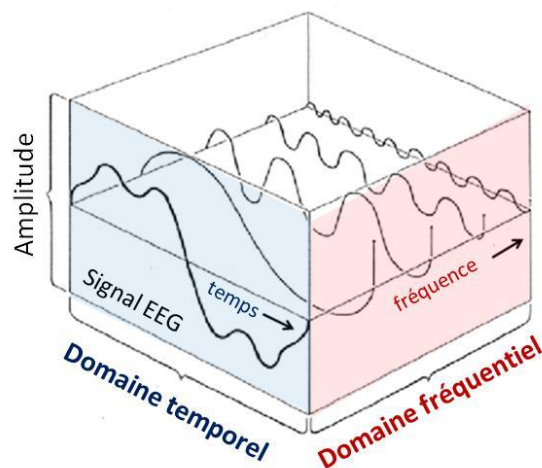
φ = phase (exprimée en radian ou degrés).

La valeur de phase à l'origine indique où se situe l'oscillation dans le cycle à $t = 0$.

Deux signaux sinusoïdaux ayant les mêmes fréquence, amplitude et phase se superposent. Cependant deux signaux peuvent être de mêmes fréquences mais de phases différentes (Figure 10 C). Pour les comparer, il est donc nécessaire de connaître ce décalage de phase.

2.2 LA DECOMPOSITION TEMPS-FREQUENCE DU SIGNAL EEG

Le signal EEG brut est une combinaison de signaux de différentes fréquences ayant une amplitude qui peut varier dans le temps. Par le biais de méthodes mathématiques telles que la transformée de Fourier, ce signal EEG brut peut être décomposé de façon à obtenir les différentes composantes fréquentielles qui le composent. La décomposition du signal brut peut également se faire en fonction des caractéristiques fréquentielles et temporelles du signal (analyse temps-fréquence) (Figure 11) par le biais de la transformée en ondelettes par exemple. A partir de ces procédures, il est possible d'étudier le signal EEG dans des bandes de fréquence spécifiques : **delta** (δ) (< à 4 Hz), **thêta** (θ) (4-7Hz), **alpha** (α) (8-14 Hz), **bêta** (β) (15-30 Hz) et **gamma** (γ) (> 30 Hz).



Par le biais d'une décomposition fréquentielle, il est possible de connaître l'amplitude du signal EEG (la puissance spectrale) à un temps donné en lien avec l'apparition d'un événement.

Figure 11 : Représentation du signal EEG dans le domaine temps-fréquence

2.3 ANALYSE DE L'ACTIVITE EVOQUEE

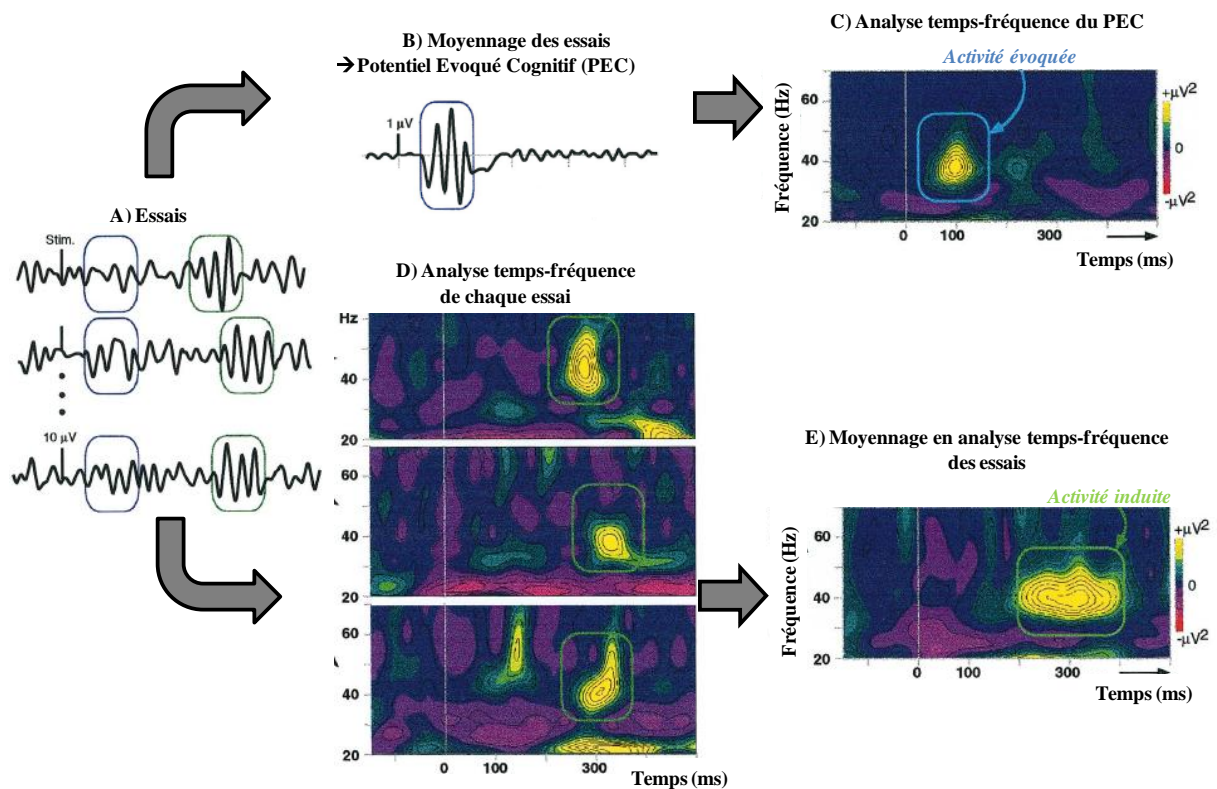
Une activité évoquée peut se définir comme la modification transitoire et synchrone de l'activité électrique cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle. Cette modification peut être enregistrée en surface avec l'EEG. La méthode des potentiels évoqués (PEs) est classiquement utilisée en clinique comme technique d'exploration fonctionnelle pour vérifier l'intégrité des systèmes sensoriels. On parle alors de potentiels évoqués somesthésiques, auditifs ou encore visuels en fonction

du type de stimulus utilisé. Ces PEs sont qualifiés d'exogènes dans la mesure où leur survenue ne dépend uniquement que des caractéristiques physiques du stimulus (Mauguière et Fischer, 2007). Il existe également des PEs endogènes dont la survenue ne dépend pas des caractéristiques physiques du stimulus. Leur survenue est conditionnée par l'activation de réseaux de neurones impliqués dans les processus cognitifs tels que l'attention, la mémoire (encodage et comparaison avec des informations préalablement stockées) ou encore la sélection d'une réponse comportementale appropriée (Donchin, Ritter et McCallum, 1978). Ces PEs endogènes sont également appelés « potentiels évoqués cognitifs (PECs) » ou potentiels liés à l'événement. Dans ce travail de thèse nous nous intéresserons uniquement aux PECs.

Pour analyser l'activité EEG évoquée, c'est-à-dire l'activité en lien avec l'apparition d'un stimulus, il est nécessaire de la dissocier de l'activité EEG spontanée (non liée à l'événement). En effet, l'amplitude d'une activité évoquée étant très faible (quelques microvolts), elle est noyée dans l'activité EEG de fond (ayant une amplitude de 50 à 100 microvolts). L'activité évoquée survient à une latence fixe et à la même phase. Il est donc possible par le biais d'un moyennage de l'isoler de l'activité spontanée (Figure 12A, encadrés bleus et Figure 12B). Ce moyennage permet d'améliorer le rapport signal sur bruit. Toutefois, il est nécessaire que le stimulus soit présenté un grand nombre de fois (au minimum plusieurs dizaines de fois) pour pouvoir l'isoler du bruit de fond de l'EEG par la technique du moyennage. C'est l'activité EEG ressortant de ce moyennage qui est appelée PEC (Bourgerol, 1993). Les PECs permettent d'apprécier, avec un décours temporel très précis, une activité cérébrale enregistrée au niveau du scalp en lien avec une tâche cognitive donnée.

2.4 ANALYSE DE L'ACTIVITE INDUITE

L'activité induite correspond à la modification de la connectivité fonctionnelle d'un réseau de neurones. Contrairement à l'activité évoquée, ce type d'activité n'est pas calé en phase et peut survenir à une latence fixe ou instable (Figure 12 A encadrés verts). Il n'est donc pas possible de l'extraire par simple moyennage voltage-temps car les activités qui ne sont pas calées en temps et en phase s'annulent lors du moyennage (Figure 12 A et C). L'analyse de l'activité induite permet de quantifier l'énergie du signal EEG en fonction de son évolution temporelle et fréquentielle.



A) Essais obtenus suite à l'apparition d'un stimulus.

B) Moyennage de l'ensemble des essais pour l'obtention du potentiel évoqué cognitif. Les encadrés bleus montrent les activités évoquées calées en temps et en phase. Les encadrés verts indiquent les activités induites pouvant être calées en temps mais sans calage de phase.

C) Analyse temps-fréquence effectuée sur la réponse évoquée (PEC). Le temps (en ms) est représenté sur l'axe des abscisses et la fréquence (en Hz) sur l'axe des ordonnées. Les variations de puissance spectrale sont exprimées selon un code couleur (allant du rouge au jaune) :

rouge : diminution de puissance par rapport à la ligne de base,

jaune : augmentation de puissance,

violet : puissance proche de 0.

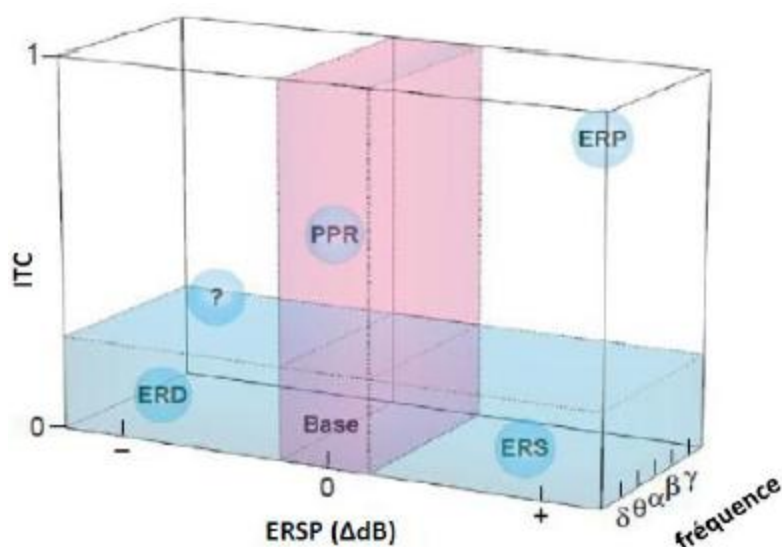
Dans ce type d'analyse l'activité non calée en phase est supprimée.

D) Analyse temps-fréquence effectuée sur chaque essai.

E) Moyennage de chaque essai issu de l'analyse temps-fréquence.

Figure 12 : Etapes de traitement du signal EEG pour l'obtention des réponses évoquées et induites (adaptée de Tallon-Baudry et Bertrand, 1999)

Par le biais des méthodes d'analyse temps-fréquence, il est possible d'étudier à la fois les activités induite et évoquée (Figure 12). Ces méthodes permettent de quantifier les modifications de puissances spectrales, c'est-à-dire les modifications d'amplitude dans une bande de fréquence donnée à un temps donné en lien avec la stimulation. Elles permettent également de quantifier le niveau de calage de phase (cohérence) entre les différents essais à un temps donné et dans une bande de fréquence spécifique (Figure 13).



Axe de profondeur : bandes de fréquence EEG (delta (δ), thêta (θ), alpha (α), bêta (β) et gamma (γ)).

Axe horizontal : modifications de puissance spectrale en lien avec l'événement (ERSP pour Event-Related Spectral Perturbation). Ces modifications sont exprimées en décibel (dB) par rapport à la ligne de base (i.e. avant la stimulation).

Axe vertical : niveau de calage de phase des activités EEG entre les différents essais pour un événement donné calé en temps (ITC pour Inter-Trial Coherence).

? : calage de phase avec une diminution de puissance spectrale ;

ERD: désynchronisation liée à l'événement (non calée en phase) ;

ERP : activité évoquée calée en phase avec une augmentation de puissance (ERS) dans les bandes de basse fréquence (δ et θ) ;

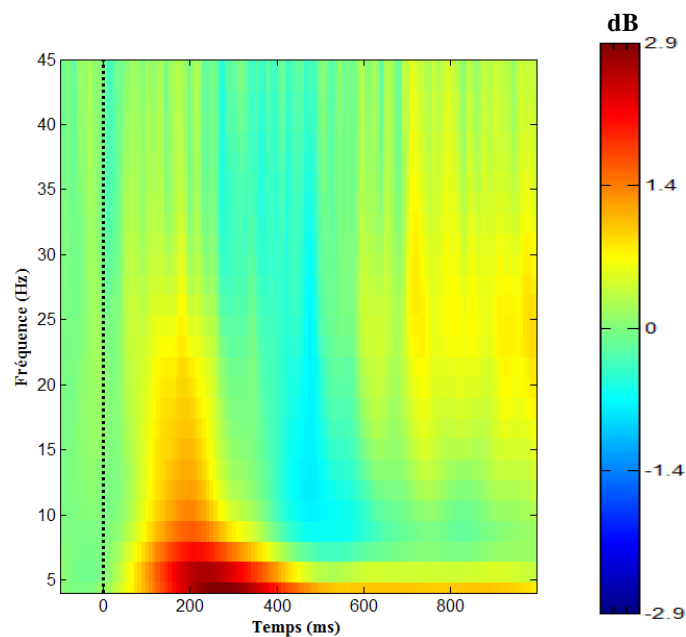
ERS: synchronisation liée à l'événement (non calée en phase) ;

PPR: calage partiel de phase sans modification de puissance spectrale.

Figure 13 : Représentation des modifications EEG liées à l'événement (Makeig *et al.*, 2004)

2.4.1 ANALYSE DE LA PUISSANCE SPECTRALE LIEE A L'EVENEMENT

La perturbation spectrale liée à l'événement (en anglais ERSP pour *Event-Related Spectral Perturbation*) (Makeig, 1993) est une mesure temps-fréquence permettant de quantifier des modifications de puissance spectrale en lien avec un événement. Cette activité est exprimée (ou normalisée) par rapport à l'activité de la ligne de base, c'est-à-dire avant l'apparition du stimulus. Plus précisément, cette normalisation est obtenue par division de la puissance spectrale dans un échantillon temps-fréquence spécifique par celle de la ligne de base. La mesure de l'ERSP (exprimée en décibel ; dB) est ensuite obtenue par le biais d'une transformation logarithmique sur les données. Cette procédure peut être répétée à différents temps et à différentes fréquences de façon à obtenir une carte temps-fréquence. Comme pour l'analyse des PECs, la carte temps-fréquence de chaque essai en lien avec un stimulus spécifique peut être moyennée (pour chaque échantillon temps-fréquence) afin d'obtenir une carte temps-fréquence moyennée (Figure 12 A, D et E et Figure 14).



Axe des ordonnées : fréquence (en Hertz ; Hz)

Axe des abscisses : temps (en millisecondes ; ms)

La puissance spectrale est représentée selon un gradient de couleur :

bleu foncé : diminution de puissance par rapport à la période de référence ;

rouge foncé : augmentation de puissance ;

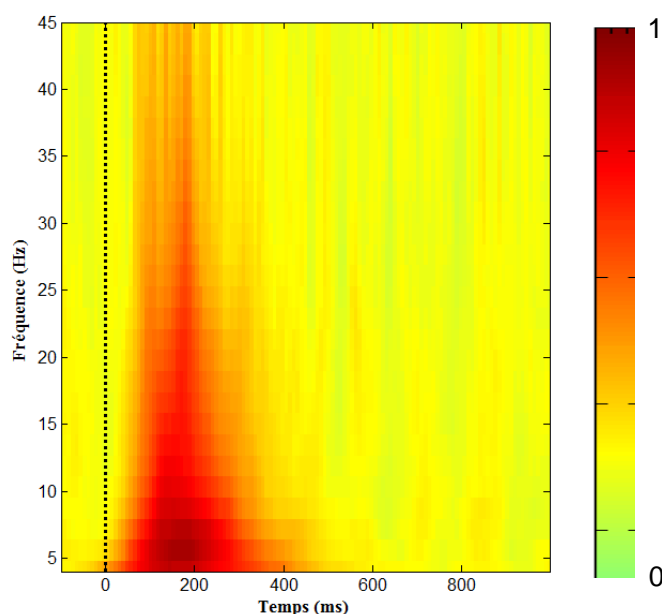
bleu clair (proche de 0) : absence de modification par rapport à la période de référence.

La ligne en pointillés correspond à l'apparition du stimulus.

Figure 14 : Exemple d'analyse temps-fréquence obtenue par l'ERSP

2.4.2 ANALYSE DU NIVEAU DE COHERENCE DE PHASE

Il est possible d'analyser le niveau de calage de phase d'un signal EEG à un temps et une fréquence spécifique entre différents essais correspondant à un stimulus donné. La cohérence de phase inter-essais (ou ITC pour *Inter-Trial Coherence*) est utilisée à cet effet (Tallon-Baudry *et al.*, 1996). Cette mesure quantifie le niveau de calage de phase selon une échelle allant de 0 à 1 pour un échantillon temps-fréquence donné. Une valeur ITC de 0 correspond à une distribution des phases aléatoire au cours des différents essais. Une valeur de 1 correspond à un calage de phase parfait (superposition des signaux EEG) au cours des différents essais. Comme l'ERSP, il est possible de quantifier l'ITC à différents temps et différentes fréquences de façon à obtenir une carte temps-fréquence de l'ITC. Cette carte obtenue pour chaque essai d'un stimulus donné peut ensuite être moyennée (Figure 12 A, D et E et Figure 15).



Axe des ordonnées : fréquence (en Hertz ; Hz)

Axe des abscisses : temps (en millisecondes ; ms)

Le niveau de cohérence de phase entre chaque essai est représenté selon un gradient de couleur allant du vert clair au rouge foncé :

vert clair (proche de 0) : répartition aléatoire des phases au cours des différents essais ;

rouge foncé (proche de 1) : calage de phase important entre les différents essais.

La ligne en pointillés correspond à l'apparition du stimulus.

Figure 15 : Exemple d'analyse temps-fréquence obtenue par l'ITC

3. LES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

3.1 DIFFERENTES ONDES

Un PEC est composé de différentes ondes successives qui peuvent varier en fonction du type de tâche proposée au sujet. Ces ondes encore appelées composantes ou déflexions se caractérisent par leur polarité (P pour positive et N pour négative) et leur latence (c'est-à-dire l'intervalle de temps moyen entre la survenue du stimulus et l'apparition du pic de l'onde) (Figure 16). Par exemple une onde négative qui surviendra 100 ms après la présentation d'un stimulus sera appelée « N100 ».

Il est ensuite possible d'analyser ces ondes en mesurant leur amplitude (en microvolts ; μV) et leur latence (en ms). L'amplitude d'une onde correspond à la différence entre la ligne de base et le maximum d'amplitude (pic) de l'onde. La latence correspond quant à elle à l'intervalle de temps entre l'apparition du stimulus et le moment où l'onde atteint son pic maximal d'amplitude.

Parmi les tâches cognitives les plus souvent utilisées pour étudier les PECs, on retrouve le paradigme oddball. Ce paradigme consiste en la détection de stimuli cibles (ou rares) parmi une série de stimuli fréquents (ou standards) (Squires, Squires et Hillyard, 1975). On parle alors de paradigme oddball à deux stimuli. Les stimuli peuvent être présentés dans différentes modalités sensorielles mais le plus souvent ce sont des stimuli auditifs ou visuels qui sont utilisés.

Ce paradigme peut également intégrer des stimuli distracteurs dont la fréquence d'apparition est généralement équivalente à celle des stimuli cibles (paradigme oddball à trois stimuli) (Courchesne, Hillyard et Galambos, 1975). Ces stimuli distracteurs permettent de tester la capacité à inhiber des informations saillantes mais non pertinentes lors d'une tâche donnée. En fonction du type de tâche expérimentale utilisée, différentes ondes peuvent être étudiées. Ici, nous détaillerons uniquement les ondes les plus décrites dans le cadre de paradigmes oddball.

3.1.1 L'ONDE N100

L'onde N100 est une déflexion négative survenant entre 80 et 120 ms après l'apparition d'un stimulus sonore. Cette onde atteint son maximum d'amplitude sur les zones fronto-centrales du scalp. Il s'agit d'une onde pré-attentive liée aux traitements perceptifs du stimulus (Butler, 1968) tels que l'évaluation de ses caractéristiques physiques sonores (intensité, ...) (Divis et Zerlin, 1966). Les paramètres de la N100 (*i.e.* amplitude et latence) peuvent varier en fonction des caractéristiques du

stimulus (intensité, intervalle en deux stimuli) mais aussi en fonction de l'état mental du sujet (niveau d'éveil et attention sélective) (Rosburg, Boutros et Ford, 2008).

Cette onde serait générée par un réseau complexe d'aires corticales avec des générateurs principalement localisés de façon bilatérale au niveau du *planum temporale* qui est un gyrus du cortex temporal s'étendant du gyrus temporal supérieur (sur la face supérieure) jusqu'au gyrus de Heschl (Vaughan et Ritter, 1970 ; Lutkenhoner et Steinstrater, 1998). D'autres générateurs de la N100 ont également été décrits dans les aires frontales et motrices (Näätänen et Picton, 1987), au niveau des régions limbiques, au niveau du thalamus ou encore dans les aires corticales frontale, pariétale et occipitale (Mayhew *et al.*, 2010 ; Zhang *et al.*, 2011^b ; Annic *et al.*, 2014).

3.1.2 L'ONDE P200

L'onde P200 se caractérise par une déflexion positive survenant entre 130 et 300 ms après l'apparition d'un stimulus. Comme pour la N100, cette onde atteint son amplitude maximale sur les régions fronto-centrales du scalp. Sa latence et son amplitude peuvent varier en fonction du niveau de vigilance du sujet (niveau d'éveil, attention, vieillissement) (Crowley et Colrain, 2004). Par comparaison à la N100, cette onde traduit un traitement plus tardif du stimulus et constituerait un processus d'intégration cognitive (García-Larrea, Lukaszewicz et Mauguière, 1992).

Des générateurs de l'onde P200 ont été localisés dans le cortex auditif (*planum temporale* et circonvolution temporale supérieure) (Godey *et al.*, 2011) ainsi qu'au niveau des lobes frontal, pariétal et occipital (De Pascalis, Cozzuto et Russo, 2012 ; Annic *et al.*, 2014).

3.1.3 L'ONDE N200

L'onde N200 est une déflexion négative survenant entre 200 et 350 ms après l'apparition d'un stimulus. Cette onde est divisée en deux composantes en fonction de sa propagation sur le scalp (Folstein et Van Petten, 2008) : la N200 antérieure (régions fronto-centrales) et la N200 postérieure (régions temporo-occipitales).

- La N200 antérieure

La N200 antérieure se produit après la survenue d'un stimulus inattendu et peu fréquent (de type distracteur). Cette composante ne dépend pas de la modalité sensorielle dans laquelle est présenté le stimulus. Elle est toutefois sensible au caractère nouveau et inhabituel du stimulus ainsi qu'à sa complexité (un stimulus complexe produira une N200 plus ample). Cette onde traduirait à la fois la

détection d'une déviance entre le stimulus perçu et le stimulus cible et un processus de gestion de conflit visant à inhiber la réponse automatisée pour le stimulus cible (Nieuwenhuis *et al.*, 2003 ; Yeung *et al.*, 2004).

Deux sous-composantes de l'onde N200 antérieure ont été décrites dans la littérature. La première est relative à la détection de la nouveauté (*novelty-N2*) ou d'une discordance entre le stimulus présenté et le stimulus cible (*deviance-related-N2*). La seconde (*control-related-N2*) intervient dans le contrôle attentionnel (processus d'inhibition et surveillance du conflit). Ces deux sous-composantes seraient le reflet d'activités corticales communes (Folstein et Van Petten, 2008).

Les régions préfrontales (Lavric, Pizzagalli et Forstmeier, 2004), le cortex cingulaire antérieur (Bokura, Yamaguchi et Kobayashi, 2011), les régions temporales (Kropotov *et al.*, 2011) et les ganglions de la base (Bokura, Yamaguchi et Kobayashi, 2011) constitueraient les générateurs de la N200 antérieure.

- La N200 postérieure

La N200 postérieure ne se produit que lors de la détection de stimuli cibles (Näätänen et Picton, 1986) dans la modalité visuelle (Folstein et Van Petten, 2008). Contrairement à la N200 antérieure, cette composante est peu connue en tant que processus unitaire dans la mesure où elle a surtout été étudiée conjointement avec l'onde P300 (complexe N200-P300) (Squires *et al.*, 1977). Elle refléterait les ressources attentionnelles (en particulier celles en lien avec les processus de classification du stimulus : cible ou non cible ?) dédiées aux traitements des stimuli cibles au sein du cortex visuel (Folstein et Van Petten, 2008).

Le lobe frontal interne, le cortex cingulaire antérieur, le lobe temporal, le lobe pariétal et la jonction temporo-pariéto-occipitale seraient des générateurs potentiels de la N200 postérieure (Anllo-Vento, Luc et Hillyard, 1998).

3.2 L'ONDE P300

3.2.1 GENERALITES

Compte-tenu de son implication dans les processus attentionnels et de MDT (Linden, 2005), l'onde P300 est l'onde la plus étudiée à ce jour. Elle a été initialement décrite par Sutton *et al.*, (1965) lors d'un paradigme oddball comme une déflexion positive tardive. Cette onde reflète les processus

cognitifs, en particulier attentionnels, qui vont être alloués lors de la détection d'un stimulus (Donchin, Miller et Farwell, 1986).

L'onde P300 survient en moyenne entre 250 et 600 ms après la présentation d'un stimulus. Sa latence traduirait le temps nécessaire pour l'évaluation des caractéristiques du stimulus (Bourgerol, 1993 ; Polich, 2007). Son amplitude serait le reflet des ressources attentionnelles allouées au stimulus (Kutas, McCarthy et Donchin, 1977). Différents paramètres peuvent moduler sa latence, son amplitude et sa topographie. Il peut s'agir de facteurs liés au sujet lui-même (degré de vigilance et de motivation, âge) mais aussi de facteurs liés à la tâche expérimentale (intervalle de temps entre deux stimuli, propriétés physiques du stimulus, fréquence d'apparition, complexité de la tâche, valence émotionnelle du stimulus) (Bourgerol, 1993; Hansenne, 2000 ; Polich, 2007).

L'onde P300 peut être divisée en deux composantes décrites ci-après : l'onde P3a et l'onde P3b (Squires, Squires et Hillyard, 1975).

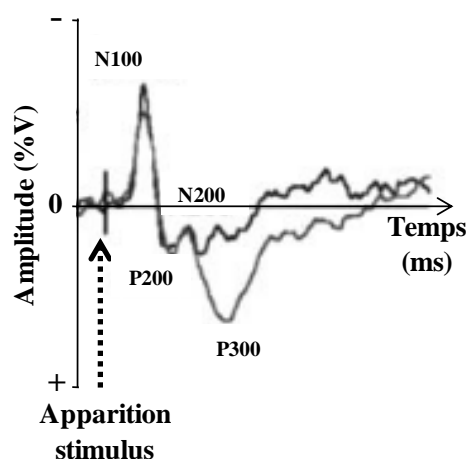
3.2.2 L'ONDE P3A

L'onde P3a survient après l'apparition d'un stimulus non cible, peu fréquent et inattendu (distracteur). Cette onde se propage sur les régions fronto-centrales du scalp et succède généralement l'onde N200 antérieure (Folstein et Van Petten, 2008). Cette onde survient plus précocement que l'onde P3b. Elle refléterait les processus attentionnels (de type *bottom-up*) en lien avec la détection de la nouveauté (Debener *et al.*, 2005 ; Polich et Criado, 2006) tels que les processus d'alerte (Courchesne, Hillyard et Galambos, 1975) et d'inhibition (Goldstein, Spencer et Donchin, 2002). Elle résulterait d'une réorientation non contrôlée de l'attention de la tâche en cours (*i.e.* processus de catégorisation entre stimuli fréquents et rares) vers le stimulus distracteur (Cycowicz et Friedman, 1998 ; Goldstein, Spencer et Donchin, 2002).

3.2.3 L'ONDE P3B

L'onde P3b se produit après la survenue d'un stimulus peu fréquent mais attendu (stimulus cible). Elle a une topographie de scalp centro-pariétale et une latence plus tardive que l'onde P3a. Dans la modalité visuelle, l'onde P3b succède généralement à l'onde N200 postérieure (Folstein et Van Petten, 2008). Contrairement à l'onde P3a, l'onde P3b reflète des processus attentionnels volontaires (de type *top-down*) (Donchin et Coles, 1988 ; Verleger, 1988). Cette onde refléterait des processus contrôlés de mise à jour en MDT liés à la survenue d'informations nouvelles dans l'environnement (Donchin et Coles, 1988). Elle serait également liée aux processus de décision (cible

ou non cible ?) (Squires, Squires et Hillyard, 1975 ; Verleger, Gorgen et Jaskowski, 2005) ainsi qu'à la catégorisation consciente des informations perceptives (Dehaene *et al.*, 2003).



Axe des ordonnées : amplitude (en microvolts ; μV)

Axe des abscisses : temps (en millisecondes ; ms)

Courbe noire : réponse moyennée à des stimuli auditifs fréquents sur l'électrode Cz

Courbe grise : réponse moyennée à des stimuli auditifs rares

A noter : seule la condition rare produit une onde P300, ce qui montre que les ressources attentionnelles allouées à la tâche sont plus importantes dans cette condition

Figure 16 : Représentation de potentiels évoqués cognitifs (électrode Cz) dans un paradigme oddball auditif (adaptée de Vanhaudenhuyse, Laureys et Perrin, 2008)

3.2.4 REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LA GENERATION DE L'ONDE P300

Des études en PEC réalisées chez des patients cérébro-lésés ont révélé que le lobe préfrontal (Knight, 1984 ; Daffner *et al.*, 2003) et le lobe temporal (Knight *et al.*, 1989 ; Knight, 1996) seraient impliqués dans la génération de l'onde P3a.

Des enregistrements en stéréo-electroencéphalographie (SEEG ; implantation d'électrodes intra-cérébrales) chez des patients épileptiques ont permis d'identifier des PECs (appelés PEC-like) lors de tâches expérimentales (Stapleton et Halgren, 1987). Ces études ont révélé que le lobe frontal (Baudena *et al.*, 1995), le lobe temporal (médial et latéral) (Knight *et al.*, 1989) et la jonction temporo-pariétale (Knight et Scabini, 1998) seraient des générateurs potentiels de l'onde P3a. Ce type d'étude en SEEG a également révélé que le lobe frontal (Baudena *et al.*, 1995), le lobe temporal (interne et

externe) (Halgren *et al.*, 1995^a ; 1995^b), le lobe pariétal (Smith *et al.*, 1990) et la jonction pariéto-occipitale (Kiss, Dashieff et Lordeon, 1989) seraient des générateurs potentiels de l'onde P3b.

Toutefois, il s'agit de données issues de patients épileptiques, il est donc difficile de généraliser ces résultats aux sujets sains.

L'IRMF (liée à l'événement) a permis d'identifier des zones spécifiques d'activation cérébrale en lien avec la détection d'un stimulus fréquent ou distracteur. Ce sont les régions frontales, et plus précisément les régions latérales, médiales, orbito-frontales et le cortex cingulaire antérieur, qui sont activées (Clark *et al.*, 2000). Le lobe préfrontal (Bledowski *et al.*, 2004^a ; Bledowski *et al.*, 2004^b), le lobe pariétal (Bledowski *et al.*, 2004^b), le lobe occipital (Clark *et al.*, 2000 ; Kiehl *et al.*, 2001), la jonction temporo-pariétale (Bledowski *et al.*, 2004^b), le lobe temporal et l'insula (Kiehl et Liddle, 2003; Opitz *et al.*, 1999) sont également activés lors de la détection de ces deux types de stimulus. L'exposition à des stimuli nouveaux de type distracteur a également été associée à une activation des aires frontales, du cortex cingulaire antérieur, des régions temporo-pariéto-occipitales, de l'insula, du cingulum antérieur et des ganglions de la base (Kiehl *et al.*, 2001 ; Yamaguchi *et al.*, 2004).

Une autre étude en IRMF a également montré que l'exposition à des stimuli cibles (rares) était liée à l'activation des régions frontales, et plus précisément aux régions préfrontales, orbito-frontales, frontales latérales, cingulaires antérieures et frontales internes (Bledowski *et al.*, 2004^b).

Des activations en lien avec la présentation d'un stimulus cible ont également été décrites au sein des régions temporales, pariétales et occipitales ainsi qu'au niveau des jonctions temporo-pariétales et temporo-occipitales et de l'insula (Clark *et al.*, 2000). L'activation des régions cingulaires postérieures et des ganglions de la base a aussi été décrite lors de la présentation d'un stimulus cible (Kiehl *et al.*, 2001).

Dans une autre étude utilisant un paradigme oddball (Bledowski *et al.*, 2004^b), il a été observé que la jonction temporo-pariétale bilatérale et le cortex préfrontal droit était davantage activés lors de la présentation du stimulus cible que lors de la présentation du stimulus standard ou du stimulus distracteur. L'exposition au stimulus distracteur a été associée à une activation préférentielle du cortex pariétal supérieur et du « frontal eye field » (région du cortex frontal).

Les analyses de sources en EEG ont identifié les sources de l'onde P3a au sein des régions frontales internes, du cortex cingulaire antérieur et de l'insula (Volpe *et al.*, 2007). Les générateurs de la P3b ont quant à eux été identifiés au niveau des régions frontales (internes et externes), du cortex cingulaire (antérieur et postérieur), du lobe temporal (médian et temporal) ainsi qu'au niveau de l'insula (Volpe *et al.*, 2007). D'autres générateurs de l'onde P3b ont également été retrouvés au niveau des régions pariétales et occipitales (Volpe *et al.*, 2007) ainsi qu'au niveau de la jonction temporo-pariétale (Babiloni *et al.*, 2009).

Dans une étude LORETA, il a été montré lors d'un paradigme oddball que les sources à l'origine des ondes P3a et P3b étaient différentes (Volpe *et al.*, 2007). La P3a serait plutôt générée par les structures frontales, cingulaires, et pariétales droites. Les générateurs de la P3b étaient quand à eux localisés au niveau des régions fronto-pariétales, hippocampiques, temporo-occipitales et cingulaires. Cette étude a également identifié pour le stimulus rare (cibles), le cortex cingulaire antérieur, le gyrus fusiforme, l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le gyrus lingual, le précuneus, le lobule pariétal inférieur, le gyrus frontal et le gyrus orbitaire comme générateur de l'onde P300.

Plus généralement, bien que de nombreuses régions aient été identifiées comme sources potentielles de l'onde P300, il semblerait que ce soit principalement les régions pariétales, la jonction temporo-pariétale et les structures frontales qui ressortent de ces différentes études.

Ces données sont cohérentes avec les travaux de Corbetta *et al.* (Corbetta *et al.*, 2000 ; Corbetta, Patel et Shulman, 2008). Selon eux, il existerait deux réseaux attentionnels.

Le réseau fronto-pariétal dorsal (FPD) connecte le cortex pariétal dorsal au cortex frontal dorsal et jouerait un rôle dans l'attention active (attente d'un stimulus, focalisation de l'attention dans une tâche).

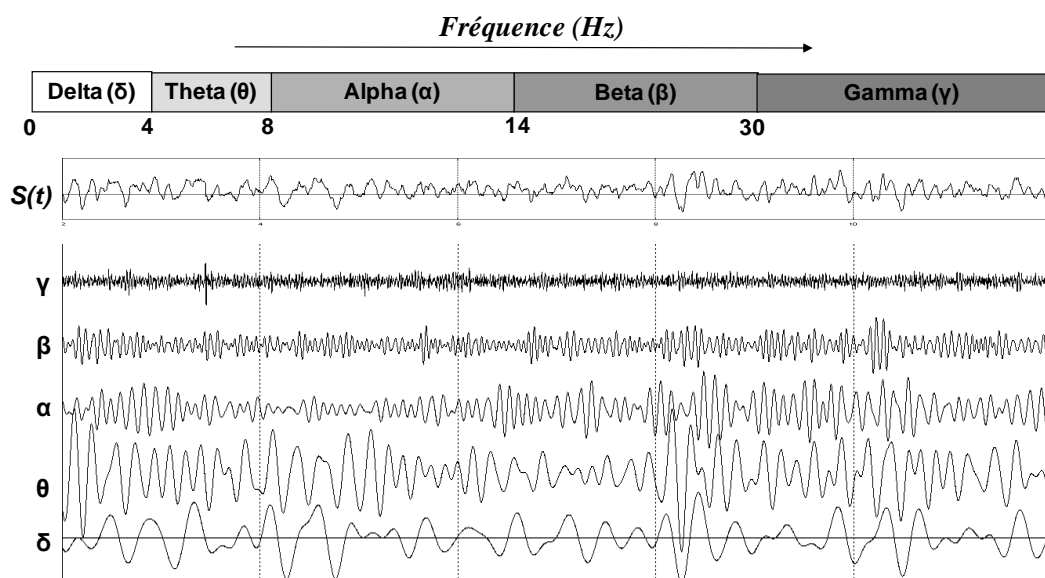
Le réseau fronto-pariétal ventral (FPV) connecte quant à lui la jonction temporo-pariétale au cortex préfrontal ventral. Ce second réseau serait impliqué dans la détection de stimuli pertinents (cibles) dans l'environnement.

Le réseau FPV serait d'avantage impliqué lors de la détection de stimuli cibles alors que le réseau FPD serait sollicité lors de la détection de stimuli distracteurs (Bledowski *et al.*, 2004^b).

4. IMPLICATION DES RYTHMES EEG DANS LES PROCESSUS COGNITIFS

4.1 PRESENTATION DES DIFFERENTS RYTHMES

La synchronisation d'un réseau de neurones corticaux engendre la production spontanée d'oscillations physiologiques à l'origine des rythmes coordonnés (Nunez, 1981). Ces rythmes sont caractérisés par leur fréquence, leur amplitude, leur topographie, leur réactivité et leur morphologie. On distingue classiquement cinq rythmes EEG décrits ci-dessous (Figure 17).



Les rythmes sont caractérisés par leur fréquence et leur amplitude. Un rythme de basse fréquence aura une grande amplitude (rythme δ). A l'inverse, un rythme ayant une fréquence élevée sera caractérisé par une faible amplitude (rythme γ)

Figure 17 : Illustration des différents rythmes EEG

4.1.1 LE RYTHME DELTA

Le rythme δ est constitué d'ondes de très basses fréquences (0,5-4 Hz) et de très grandes amplitudes ($>75 \mu\text{V}$ dans le sommeil profond). Ce rythme est principalement localisé dans les régions frontales. Il est caractéristique du sommeil lent profond.

4.1.2 LE RYTHME THETA

Le rythme θ est composé d'ondes de basses fréquences (5-7 Hz) et d'amplitudes moyennes. Ce rythme est surtout localisé dans les régions centro-temporales. Il aurait une origine limbique (hippocampe et cortex enthorinal) et serait impliqué dans les processus mnésiques. Ce rythme est retrouvé dans différents états de conscience tels que la veille, l'endormissement et le sommeil paradoxal.

4.1.3 LE RYTHME ALPHA

Le rythme α se compose d'ondes de fréquences (8-14 Hz) et d'amplitudes (variable selon les individus) moyennes. Il est préférentiellement localisé dans les régions postérieures (cortex occipital). Ce rythme est associé à l'état de veille «calme», c'est-à-dire les yeux fermés, sans activités motrices ou intellectuelles. Ce rythme présente une réactivité (disparition) à l'ouverture des yeux.

4.1.4 LE RYTHME BETA

Le rythme β est constitué d'ondes de fréquences rapides (15-30 Hz) et de faibles amplitudes. Il a une localisation diffuse sur le scalp. Il est principalement présent dans les états de veille attentive et les activités motrices.

4.1.5 LE RYTHME GAMMA

Le rythme γ est composé d'onde de très hautes fréquences (> à 30 Hz) et de très faibles amplitudes. Il est présent dans les états de conscience active. Il serait impliqué dans les processus d'intégration de pensées et de haute activité mentale intégrant la conscience et la perception.

4.2 ELECTROGENESE DES OSCILLATIONS CORTICALES

Les rythmes cérébraux proviennent de phénomènes de synchronisation et de désynchronisation de populations neuronales distinctes ayant des propriétés fonctionnelle et architectonique similaires. Comme nous l'avons vu précédemment, c'est principalement l'activité des neurones pyramidaux corticaux qui est enregistrée en EEG. Néanmoins, il existe des connections bidirectionnelles entre le cortex et les structures sous-corticales en particulier le thalamus. Les propriétés des neurones du cortex et du thalamus sont détaillées ci-dessous.

4.2.1 NEUROPHYSIOLOGIE DU THALAMUS ET DU CORTEX CEREBRAL

4.2.1.a Les neurones corticaux

Les neurones corticaux se divisent en quatre catégories en fonctions de leur caractéristique de décharge (Steriade, 2004) : décharge rapide (*fast spiking*), décharge régulière (*regular spiking*), bouffées intrinsèques (*intrinsic bursting*), et bouffées rythmiques rapide (*fast-rhythmic-brusting*).

Les neurones à décharge rapide sont des interneurons inhibiteurs. Les potentiels d'action qu'ils génèrent sont de courte durée (500 microsecondes) et surviennent à haute fréquence (jusqu'à 800 Hz). Ils ne sont pas sensibles aux phénomènes d'atténuation ou d'adaptation (avec le temps).

Les neurones à décharges régulières sont tous de type pyramidal. Ils génèrent de façon tonique des potentiels d'action de fréquences stables et régulières. Il existe un phénomène d'adaptation au cours de la décharge qui engendre une réduction de la fréquence (Contreras, 2004).

Les neurones à bouffées intrinsèques produisent des bouffées de potentiels d'action (3 à 5 par bouffée) de hautes fréquences (autour de 200 Hz). Certains neurones pyramidaux appartiennent à cette catégorie de neurones. Suite à l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, l'amplitude des potentiels d'action diminue durant la bouffée. La bouffée de potentiel d'action s'arrête dès lors qu'une hyperpolarisation est produite par l'entrée de sodium produisant secondairement l'ouverture des canaux potassiques. La sortie de potassium entraîne par la suite une repolarisation de la membrane.

Les neurones à bouffées rythmiques rapides intègrent les neurones pyramidaux et les interneurons à panier (Steriade, 2004). Ils produisent des bouffées de potentiels d'action à fréquences très élevées (entre 300 et 600 Hz) qui se répètent de façon rythmique (avec une fréquence de 30 à 50 Hz).

4.2.1.b Les neurones thalamiques

L'activité neuronale des noyaux relais du thalamus varie en fonction de l'état de vigilance du sujet et du potentiel de membrane du neurone.

Les neurones peuvent décharger de façon tonique (décharge régulière et soutenue de potentiels d'action) lorsque le potentiel de membrane est supérieur à -60 millivolts (mV). Ce type de décharges intervient pour la transmission des informations sensorielles vers le cortex à l'état de veille (Steriade, 2000).

Les neurones peuvent également décharger de façon phasique en bouffées (bursts) lorsque le potentiel membranaire est inférieur à -65 mV. Ce type de décharge implique une conductance calcique de bas seuil (I_T , inactivation par hyperpolarisation puis activation par repolarisation) ainsi qu'une conductance cationique non-spécifique (I_H , activation par hyperpolarisation induisant une dépolarisation cellulaire et provoquant ensuite l'activation de I_T). Les décharges phasiques sont à l'origine des oscillations et des fuseaux du sommeil lent (Steriade, 2000).

En particulier, les neurones du noyau réticulaire, intervenant dans l'inhibition locale du thalamus, déchargent de façon rythmique des bouffées de potentiels d'action. Ces décharges sont

consécutives aux conductances I_T et produisent des potentiels post-synaptiques inhibiteurs au sein des neurones thalamo-corticaux. L'activité oscillatoire des neurones du noyau réticulaire est gérée par une balance excitatrice/inhibitrice.

Les neurones thalamo-corticaux peuvent décharger de deux façons différentes : soit de manière tonique, soit de manière phasique (*burst*). Lors de la génération d'une décharge tonique, des potentiels d'action sodium-dépendant (*spike*) sont libérés de manière linéaire et traduisent l'activation afférente. Alors que la génération d'une décharge phasique produit des potentiels post-synaptiques calciques dépendants de bas seuil provoquant une conductivité somato-dendritique. Une période réfractaire se produit secondairement à cette activation, ce qui engendre une activité non linéaire. Les interactions entre la conductance calcique dépendante de bas seuil et une conductance cationique sont à l'origine des activités oscillatoires des neurones.

4.2.1.c Les connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales

Il existe trois types de neurones jouant un rôle dans les interactions entre le thalamus et le cortex (Steriade, 2006) :

- les neurones du noyau réticulaire thalamique,
- les neurones thalamo-corticaux (neurones du thalamus projetant vers le cortex),
- et les neurones des couches profondes du cortex cérébral.

Le thalamus est composé de neurones et d'interneurones GABAergiques qui produisent un effet post-synaptique inhibiteur. Les neurones GABAergiques du noyau réticulaire possèdent des afférences provenant des neurones thalamo-corticaux et des neurones pyramidaux de la couche VI du cortex cérébral. Ces neurones du noyau réticulaire se projettent sur les neurones thalamiques relais et sur les neurones thalamo-corticaux. Le potentiel post-synaptique inhibiteur qu'ils génèrent au niveau des neurones thalamo-corticaux peut engendrer secondairement une bouffée de potentiels d'action (boucle récurrente inhibitrice) qui peuvent être à l'origine d'activités oscillatoires.

D'autres neurones réticulaires GABAergiques (environ 10%) projettent vers des interneurones inhibiteurs au sein du thalamus, ce qui a pour conséquence de lever l'inhibition des neurones thalamo-corticaux (Steriade, 2006).

Cette connexion locale entre neurones réticulaires GABAergiques et interneurones inhibiteurs jouerait un rôle important dans les processus attentionnels (attention soutenue) (Steriade, 2006). Les neurones du noyau réticulaire sont particulièrement impliqués dans la génération de l'activité oscillatoire et des fuseaux de sommeil (*spindles*) lors du sommeil lent.

Le cortex par le biais de neurones glutamatergiques exerce une excitation sur le thalamus. Ces neurones cortico-thalamiques provoquent non seulement l'activation de récepteurs au glutamate (NMDA et AMPA) des neurones relais mais également leur inhibition (GABAergique) par le biais de l'activation d'interneurones locaux et des neurones du noyau réticulaire. Les neurones cortico-thalamiques issus des couches V et VI du cortex cérébral projettent vers les noyaux relais du thalamus. Ces neurones projettent également vers des interneurones GABAergiques au sein du cortex (Zarrinpar et Callaway, 2006). D'autres neurones corticaux issus de la couche VI du cortex projettent vers le noyau réticulaire thalamique (Liu et Jones, 1999).

L'activité oscillatoire des neurones corticaux provenant de l'excitation des neurones du thalamus, contribue aussi à l'activité oscillatoire dans toute la boucle thalamo-corticale (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

4.3 OSCILLATIONS THALAMO-CORTICALES ET VIGILANCE

L'activité électrique corticale se modifie selon l'état de vigilance dans lequel on se trouve. Lors du sommeil lent, l'excitabilité corticale est réduite et l'activité électrique cérébrale principalement composée d'ondes lentes (δ et θ) est synchronisée. En revanche, lors de l'éveil, l'excitabilité corticale augmente, le tracé EEG est alors plus rapide mais aussi d'avantage désynchronisé. Ces changements de rythmes sont sous-tendus non seulement par les oscillations électriques générées au sein du thalamus et du cortex cérébral mais aussi par les interactions qu'entretiennent ces deux structures (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

Plus précisément, le noyau réticulaire du thalamus possède des neurones GABAergiques projetant vers les neurones thalamo-corticaux et vers les neurones pyramidaux. Ces neurones réticulaires vont alors inhiber les neurones thalamo-corticaux en les hyperpolarisant.

Les potentiels électriques générés dans le réseau thalamo-cortical ont une fréquence d'oscillation de 7 à 14 Hz (et une durée de quelques secondes) et se répètent toutes les 3 à 10 secondes. Les oscillations ainsi produites sont à l'origine de fuseaux de sommeil que l'on peut enregistrer en EEG (Steriade, 2003). Ces derniers sont caractéristiques d'un début de synchronisation cérébrale (secondaire à l'hyperpolarisation des neurones thalamo-corticaux) et traduisent le passage de l'état d'éveil à l'état de sommeil (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

Les régions corticales recevant des afférences du thalamus, vont elles-mêmes envoyer des signaux par le biais de leurs fibres excitatrices aux neurones du noyau réticulaire. Ces processus sont à l'origine des oscillations lentes caractéristiques de l'état de sommeil. De plus, des oscillations δ (< 4Hz) se produisent également au niveau des neurones thalamo-corticaux lors du sommeil profond (Steriade, 2003).

A l'inverse, lors du passage à l'état de veille, le tronc cérébral, l'hypothalamus et le diencephale basal libèrent des neurotransmetteurs excitateurs au niveau du thalamus et du cortex. Il a été montré que la libération de glutamate ou d'ACh provoque une dépolarisation des neurones thalamo-corticaux. La libération de sérotonine ou de glutamate induit quant à elle, une dépolarisation des neurones du noyau réticulaire du thalamus. La dépolarisation du potentiel de membrane des neurones thalamo-corticaux est à l'origine du blocage des oscillations lentes (*i.e.* basse fréquence et haute amplitude) et de l'apparition de rythmes rapides et désynchronisés caractéristiques de l'état de veille (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

Dans un paradigme oddball, l'apparition d'un stimulus distracteur a été associée à l'orientation de la réponse attentionnelle (Bledowski *et al.*, 2004^a) et jouerait probablement un rôle dans l'inhibition de la réponse motrice (Bočková *et al.*, 2013). Ces processus cognitifs seraient sous-tendus par le cortex préfrontal (Bledowski *et al.*, 2004^a ; Bocquillon *et al.*, 2011) et par les noyaux subthalamiques (Aron *et al.*, 2007 ; Baláz *et al.*, 2010). La boucle thalamo-corticale aurait, elle, un rôle clé dans les processus cognitifs de haut niveau tels que la MDT (Sarnthein *et al.*, 2005).

4.4 IMPLICATION DES NEUROTRANSMETTEURS DANS LA GENERATION ET LA MODULATION DES OSCILLATIONS CORTICALES

Les fibres cholinergiques qui prennent leur origine au niveau du cerveau antérieur basal et qui projettent vers le cortex jouent un rôle clé dans les processus de désynchronisation de l'activité EEG. En particulier, l'ACh intervient dans la suppression des rythmes lents (*i.e.* basse fréquence et haute amplitude) et dans l'apparition des rythmes rapides (*i.e.* haute fréquence et basse amplitude) (Steriade, Nuñez et Amzica, 1993 ; Steriade, 1993).

Durant les rythmes EEG lents et synchronisés, les neurones pyramidaux montrent des oscillations de basses fréquences au niveau de leur membrane intracellulaire et une inhibition de longue durée après l'hyperpolarisation qui suit la décharge du pic (Metherate, Cox et Ashe, 1992). Les courants électriques extracellulaires, associés à ces événements synchronisés lents, seraient additionnés dans le fluide extracellulaire, ce qui aboutirait à une activité EEG de basse fréquence et de haute amplitude.

L'ACh bloque à la fois les oscillations de membrane intracellulaire et le courant potassique sortant qui est associé à l'inhibition post-hyperpolarisation. En d'autres termes, l'ACh bloque les rythmes EEG lents et synchronisés et contribue à la désynchronisation des rythmes EEG. Ce processus serait d'avantage modulé par les récepteurs muscariniques que nicotiques (Metherate, Cox et Ashe, 1992 ; Steriade, 1993 ; Steriade, Nuñez et Amzica, 1993).

L'activité α est reflétée par des phénomènes transitoires de synchronisation et de désynchronisation des neurones corticaux pyramidaux. L'activité EEG est reflétée lors de tâches spécifiques par l'augmentation de la synchronisation de certaines populations de neurones générant des rythmes rapides (β et γ) (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). L'ensemble de ces transitions est contrôlé par les neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal projetant vers l'hippocampe, vers le noyau réticulé du thalamus, ainsi que vers l'ensemble du néocortex (Mesulam *et al.*, 2004).

L'activité des neurones cholinergiques expliquerait non seulement le remplacement des fuseaux et de l'activité δ par des rythmes rapides quand le niveau de vigilance augmente mais aussi la modulation des neurones corticaux durant l'état de veille au repos (Dringenberg *et al.*, 2002). Toutefois l'ACh n'est pas le seul neurotransmetteur qui module l'activité EEG spontanée à l'état de veille. D'autres systèmes de neurotransmetteurs peuvent également moduler l'activité corticale directement ou indirectement par le biais du système cholinergique. En effet, le système cholinergique du cerveau antérieur basal est lui-même modulé par différentes fibres noradrénergique, dopaminergique, sérotoninergique, histaminergique et cholinergique en provenance du tronc cérébral et du diencephale.

La libération d'ACh dans le néocortex joue un rôle important dans le maintien de la désynchronisation de l'activité EEG (β et γ). De plus, le niveau d'ACh dans le cortex cérébral augmente durant les périodes d'oscillations β et γ par comparaison aux périodes d'oscillations lentes (Celesia et Jasper, 1966). La stimulation électrique des neurones cholinergiques du cerveau antérieur basal provoque une augmentation de la libération d'ACh au niveau cortical (Mesulam *et al.*, 1983) ainsi qu'un phénomène de désynchronisation de l'activité EEG (Metherate *et al.*, 1992). A l'inverse, des lésions du cerveau antérieur basal provoquent une diminution de la désynchronisation de l'activité EEG et induisent un déplacement de l'activité vers des rythmes lents de grande amplitude (δ et θ), cet effet est corrélé avec la perte de choline acétyltransférase (enzyme responsable de la synthèse de l'ACh) (Buzsáki *et al.*, 1988 ; Ray et Jackson, 1991). La désynchronisation de l'activité EEG dans le cortex cérébral est donc un marqueur de l'activité cholinergique.

Le même pattern électrophysiologique est observé chez les patients Alzheimer (Babiloni *et al.*, 2004). Les lésions du cerveau antérieur basal observées dans la MA n'affectent pas (de façon relative) les fibres cholinergiques partant du cerveau antérieur basal et projetant vers le thalamus (Mesulam *et al.*, 2004). Les processus attentionnels sont liés à l'activation de fibres cholinergiques en provenant du cerveau antérieur basal, siège de la production d'acétylcholine (Klingenberg, Sambeth et Blokland, 2011), et projetant vers l'ensemble du cerveau (Détári, Rasmusson et Semba, 1999) incluant le cortex préfrontal (Proulx *et al.*, 2014). Ces fibres cholinergiques joueraient un rôle majeur dans les mécanismes de synchronisation (oscillations lentes 1-6 Hz) et de désynchronisation (oscillations

rapides supérieures à 14 Hz) des rythmes EEG (Steriade, 1993). Elles influenceraient l'activité corticale par le biais du thalamus (Détári, Rasmusson et Semba, 1999 ; Pita-Almenar *et al.*, 2014).

4.5. PHENOMENES DE SYNCHRONISATION ET DE DESYNCHRONISATION LIEE A L'EVENEMENT

4.5.1 GENERALITES

Comme nous l'avons vu précédemment, des stimuli sensoriels (auditifs, visuels,...) peuvent induire des changements qui sont calés en temps et en phase. Ces modifications encore appelés PECs sont sous-tendues par l'activation de populations neuronales spécifiques. Elles résultent d'une réorganisation des phases du signal EEG (Sayers *et al.*, 1974). Afin d'extraire ces changements de l'activité EEG de fond, un moyennage voltage-temps est utilisé.

Il est connu depuis les travaux de Berger (1930), que certains événements (ouverture des yeux) peuvent bloquer ou désynchroniser le rythme α du signal EEG. Ces changements sont alors calés en temps avec l'événement mais pas calés en phase. Ils ne peuvent par conséquent pas être extraits par une simple méthode linéaire telle que le moyennage (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). Une analyse du contenu fréquentiel du signal EEG est alors nécessaire pour analyser ces modifications de rythme (activités induites).

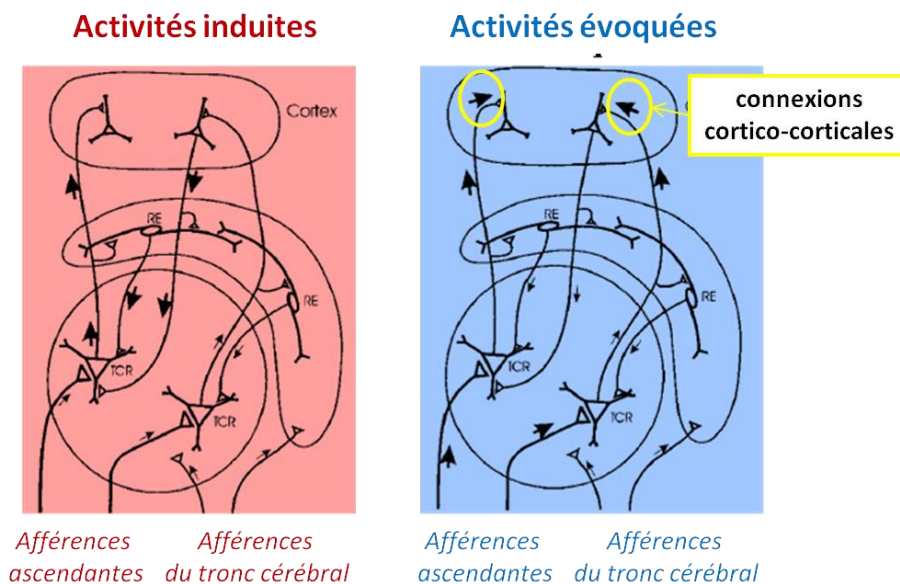
Les méthodes d'analyses temps-fréquence, telle que l'ERSP, décomposent le signal EEG de manière à obtenir une représentation détaillée de ce signal en lien avec l'événement (Mazaheri et Picton, 2005). Ces changements d'activités induites peuvent être considérés comme une augmentation ou au contraire une diminution de la synchronisation de populations neuronales sous-jacentes. Dans le cas d'une augmentation de puissance spectrale dans une bande fréquence spécifique en lien avec l'apparition d'un stimulus, on parlera de synchronisation liée à l'événement (ERS pour *Event-Related Synchronization*). A l'inverse dans le cas d'une diminution de puissance on parlera de désynchronisation liée à l'événement (ERD pour *Event-Related Desynchronization*) (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

Dans la suite de notre exposé, nous utiliserons les termes anglais ERS et ERD en lien avec une bande de fréquence spécifique. Nous utiliserons par exemple l'abréviation α -ERD lorsque nous évoquerons une désynchronisation liée à l'événement dans la bande α . De la même façon, nous utiliserons par exemple l'abréviation α/β -ERS pour parler d'une synchronisation qui a lieu simultanément dans différentes bandes de fréquence.

4.5.2 FONDLEMENTS NEUROPHYSIOLOGIQUES

Les PECs (activité évoquée) proviennent de la sommation d'une série de réponses post-synaptiques transitoires issues des neurones pyramidaux qui sont ciblés par un stimulus spécifique. Ces modifications au niveau cortical résultent elles-mêmes de changements dans l'activité afférente (du thalamus vers le cortex). Les activités induites reflètent quant à elles des modifications dans la connectivité fonctionnelle (interactions locales entre différents neurones et interneurons) de réseaux neuronaux (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999) (Figure 18). Les ERS et ERD sont générées par des changements dans un ou plusieurs paramètres sous-tendant les oscillations dans les réseaux neuronaux. Parmi ces paramètres caractérisant les oscillations EEG, on trouve :

- les propriétés intrinsèques de la membrane des neurones et la dynamique des processus synaptiques,
- la force et l'étendue des interconnexions entre les différents éléments du réseau. Ce réseau est le plus souvent formé par des boucles rétroactives qui impliquent soit le cortex et le thalamus (boucles thalamo-corticales), soit uniquement le cortex (boucles cortico-corticales).
- la modulation (locale ou globale) de ces boucles par les neurotransmetteurs.



↑ : connexions ascendantes (du tronc cérébral vers le thalamus et du thalamus vers le cortex)

↓ : connexions descendantes (du cortex vers le thalamus)

TCR : cellules relais du thalamus

RE: noyau réticulaire du thalamus

Figure 18 : Bases physiologiques de la génération des activités « évoquées » et « induites »

(Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999)

Les réseaux neuronaux peuvent avoir différents états de synchronisation, ce qui peut engendrer des oscillations à différentes fréquences. Chez le chien, il a été montré que des activités α mais aussi β et γ pouvaient être enregistrées au niveau des mêmes aires corticales. L'activité α a été recueillie lorsque les animaux étaient éveillés calmement, avec les yeux fermés, alors que les activités β et γ ont été enregistrées lorsque les animaux étaient attentifs à un écran visuel, et s'attendaient à un stimulus indiquant une récompense alimentaire. Les résultats de ces études ont indiqué que l'activité α était présente dans tout le cortex visuel, ainsi que dans les noyaux thalamiques alors que les activités β et γ étaient beaucoup plus variables en terme de localisation et de contenu fréquentiel (Lopes da Silva et al., 1970 ; Lopes da Silva, 1991).

Quand des populations de neurones s'activent de la même façon, elles produisent des oscillations. A basse fréquence, il existe un large recrutement des aires corticales. C'est ce qui se produit par exemple dans la bande α si l'on reprend les études précédentes réalisées chez l'animal. A haute fréquence (activités β et γ), les aires corticales recrutées sont plus restreintes sur le plan spatial.

En général, la fréquence des oscillations cérébrales est corrélée négativement avec l'amplitude. Par exemple le rythme β est composé d'oscillations moins amples que le rythme δ (Figure 17). L'amplitude des oscillations est proportionnelle au nombre de neurones synchronisés (Lopes da Silva et al., 1976). Les rythmes lents (*i.e.* δ et θ) sont donc sous-tendus par l'activation d'un plus grand nombre de neurones que les rythmes rapides (*i.e.* β et γ) (Singer, 1993).

4.5.3 SIGNIFICATION DES ERS/ERD DANS LES DIFFERENTS RYTHMES

4.5.3.a Le rythme delta (δ)

Lors de la détection d'un stimulus et lors de la prise de décision, il existe une synchronisation dans la bande δ (δ -ERS) (Basar-Eroglu et al., 1992). Une δ -ERS est également retrouvée lors de la détection d'erreurs dans une tâche cognitive. Ces synchronisations seraient impliquées dans des processus de contrôle cognitif et d'adaptation comportementale (Yordanova et al., 2004).

Dans une tâche de type Go-NoGo, la δ -ERS a également été associée à l'efficacité du fonctionnement exécutif, en particulier aux processus d'inhibition mentale (Ocklenburg, Gunturkun et Beste, 2011). Une étude utilisant un paradigme oddball visuel a montré que la détection du stimulus cible résultait d'une δ -ERS (0,5-3,5 Hz) dans les régions centro-pariétales (Xu et al., 2011). Cette synchronisation est plus faible chez des sujets sains âgés que chez des sujets normaux jeunes. Xu et al. (2011) ont suggéré que cette diminution de synchronisation chez les sujets âgés est liée à une

implication plus importante des aires corticales ainsi qu'à des ressources attentionnelles allouées à la tâche plus importante.

Une ERS est associée à un état de désactivation corticale (Steriade and Llinás, 1988 ; Pfurtscheller, 1992 ; Pfurtscheller, Stancak et Neuper, 1996^b). Ainsi dans l'étude de Xu *et al.*, (2011), une ERS moins ample signifie qu'un plus grand nombre de neurones sont activés durant la détection de la cible chez les personnes âgées, ce qui témoigne d'un effort mental plus important.

Une autre étude en magnéto-electroencéphalographie a montré qu'une δ -ERS dans les régions frontales, centrales et pariétales constitue un marqueur des processus d'attention auditive et de mise à jour en mémoire (Ishii *et al.*, 2009). Par ailleurs, des lésions du noyau basal de Meynert provoquées chez le rat ont été associées à une diminution des δ/θ -ERSs dans le cortex frontal lors de la détection de la cible durant une tâche oddball. Cette diminution de synchronisation est en lien avec le blocage des rythmes EEG de basses fréquences reflétant un processus d'activation corticale (Steriade et Llinás, 1988).

4.5.3.b Le rythme thêta (θ)

Lors de tâches oddball, l'apparition du stimulus cible provoque une θ -ERS localisée dans les régions fronto-centrales (Missonnier *et al.*, 2006) avec un pic d'amplitude survenant à une latence d'environ 300 ms (Yordanova, Rosso et Kolev, 2003 ; Wang et Ding, 2011). Les caractéristiques de la tâche oddball, telles que la probabilité d'apparition du stimulus, modulent de la même façon cette θ -ERS et l'onde P300 (Spencer et Polich, 1999 ; Cacace et McFarland, 2003).

Cette synchronisation de basse fréquence est liée aux processus mnésiques et attentionnels (Klimesch, Schack et Sauseng, 2005 ; Mazaheri et Picton, 2005 ; Missonnier *et al.*, 2006) et soutendrait l'activité de l'onde P300 (Basar-Eroglu et Demiralp, 2001 ; Mazaheri et Picton, 2005 ; Bernat *et al.*, 2007). Elle serait également impliquée dans le contrôle cognitif de haut niveau (Cavanagh et Frank, 2014), dans la MDT (Cavanagh, Zambrano-Vazquez et Allen, 2012 ; Itthipuripat, Wessel et Aron, 2013), dans les processus d'apprentissage (Caplan et Glaholt, 2007), dans le fonctionnement exécutif (Hanslmayr *et al.*, 2008) et dans l'encodage de nouvelles informations en mémoire épisodique (Klimesch, Schimke et Schwaiger, 1994 ; Klimesch *et al.*, 1996^b ; Gevins *et al.*, 1997).

4.5.3.c Le rythme alpha (α)

Une α -ERD a été retrouvée dans des tâches perceptives, de mémoire et de jugement (Pfurtscheller et Klimesch, 1992 ; Klimesch, Schimke et Schwaiger 1994 ; Sterman, Kaiser et Veigel, 1996). Cette α -ERD serait impliquée dans les processus de mémoire à long terme et attentionnels (Klimesch, 1999). L'augmentation de la complexité d'une tâche cognitive ou de l'attention a été associée à une α -ERD plus ample (Dujardin *et al.*, 1993).

On distingue deux types d' α -ERD qui surviennent à des fréquences différentes. L' α_1 -ERD survient à faible fréquence (entre 8 et 10,5 Hz) et intervient dans de nombreuses tâches cognitives utilisées en recherche. Elle a une localisation de scalp très distribuée et elle reflète probablement les exigences générales de la tâche cognitive ainsi que les processus attentionnels alloués à cette tâche (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). L' α_2 -ERD survient quant à elle, à plus haute fréquence (entre 10,5 et 13 Hz) et présente une topographie de scalp plus localisée sur les aires pariéto-occipitales. Elle a été principalement associée aux traitements des informations sensorielles et sémantiques (Klimesch *et al.*, 1996a ; 1997).

De façon générale, le niveau de désynchronisation dans la bande α (8-14 Hz) est positivement corrélé avec les processus de mémoire sémantique. Par exemple, il a été observé que de meilleures performances à une tâche d'encodage de mots en mémoire sémantique étaient associées à une α_1 -ERD plus ample (Klimesch *et al.*, 1996a ; Sterman, Kaiser et Veigel, 1996). Une étude a également reporté l'absence d' α -ERD dans une tâche de mémoire auditive (Karrasch *et al.*, 1998). Cette absence de désynchronisation peut être expliquée par la localisation du cortex auditif dans le plan supratemporal, ce qui rend difficile la détection en EEG de surface.

L'augmentation de l'excitabilité cellulaire dans le système thalamo-cortical est à l'origine de l'activité EEG désynchronisée de faible amplitude (Steriade et Llinas, 1988). L' α -ERD peut être associée à l'activation d'aires corticales impliquées dans le traitement sensoriel et cognitif ou dans la production d'un comportement moteur (Pfurtscheller, 1992).

Une ERD plus ample ou plus distribuée sur le scalp serait le résultat de l'implication d'un plus vaste réseau de neurones dans le traitement de l'information. Dans une tâche cognitive donnée, l'amplitude de l'ERD est corrélée positivement à la complexité de la tâche (Dujardin *et al.*, 1993), aux performances (Klimesch *et al.*, 1996a), ainsi qu'à l'effort attentionnel (Neubauer, Freudenthaler et Pfurtscheller, 1995).

Dans le cortex, il y a environ 85% de neurones excitateurs contre seulement 15% de neurones inhibiteurs (Braitenberg et Schuz, 1991). Toutefois, l'inhibition d'un réseau neuronal est très importante pour optimiser la demande d'énergie (effort mental) ainsi que pour limiter et contrôler les processus excitateurs. Une α -ERS a été observée durant des périodes d'inactivité mentale (Klimesch, 1996). Il a été suggéré que cette α -ERS est importante pour l'introduction d'effets inhibiteurs sur le cortex. Elle pourrait bloquer la recherche en mémoire d'informations non pertinentes dans une partie d'un réseau neuronal (Klimesch, 1996). L'amplitude de l' α -ERS est aussi corrélée positivement à l'efficacité des processus de contrôle de l'inhibition comportementale (Klimesch, Sauseng et Hanslmayr, 2007).

Les phénomènes de désynchronisation dans la bande α ont également été observés dans des tâches motrices. Par ailleurs, l'exécution d'un mouvement volontaire engendre une α_2 -ERD (rythme mu) ainsi qu'une désynchronisation dans la bande β_1 (β_1 -ERD : 13-20 Hz) (Pfurtscheller et Berghold, 1989 ; Derambure *et al.*, 1993 ; Stancak et Pfurtscheller, 1996a ; Leocani *et al.*, 1997). Ces désynchronisations se produisent généralement environ 2 secondes avant la survenue du mouvement sur les régions rolandiques contro-latérales. Elles se propagent ensuite de façon symétrique sur les aires controlatérales. Des enregistrements en électrocorticographie (implantation d'électrodes intracérébrales) ont révélé que la β -ERD était plus discrète et plus spécifique sur le plan somatotopique que l' α -ERD lors de l'exécution d'un mouvement (Crone *et al.*, 1998). L' α_2 -ERD survenant avant le mouvement (environ 2 secondes avant) sur les régions rolandiques contro-latérales est indépendante de la durée du mouvement et reste similaire avec un mouvement du pouce, de l'index ou de la main (Pfurtscheller, Zalaudek et Neuper, 1998).

4.5.3.d Le rythme bêta (β)

Une synchronisation dans la bande β est classiquement observée après la survenue d'une réponse motrice, on parle alors de β -ERS post-mouvement (Pfurtscheller, Zalaudek et Neuper, 1998 ; Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999 ; Houdayer *et al.*, 2006 ; Jurkiewicz *et al.*, 2006). Cette synchronisation (13-24 Hz) n'apparaît que lors des premières secondes qui suivent la fin d'un mouvement volontaire alors que l' α_2 -ERD (rythme mu rolandique) est toujours présente, bien que son amplitude diminue.

La β -ERS est retrouvée après un mouvement de la main, du bras, du doigt ou du pied. Elle est principalement localisée sur les aires sensorimotrices (du membre exécutant le mouvement) et atteint son maximum d'amplitude environ une seconde après l'exécution du mouvement (Neuper et Pfurtscheller, 1996). Il a été démontré que cette synchronisation est significativement plus importante lors d'un mouvement de la main que lors d'un mouvement du doigt (Pfurtscheller, Zalaudek et

Neuper, 1998). La réalisation d'un mouvement de la main requiert en effet la décharge d'un plus grand nombre de neurones, ce qui engendre une désactivation neuronale plus importante (Neuper et Pfurtscheller, 1999).

L'amplitude maximale de cette β -ERS est en lien avec une réduction de l'excitabilité des neurones du cortex moteur. Elle correspond donc à un état désactivé de cette zone corticale (Chen *et al.*, 1998). C'est le passage d'un état activé à un état désactivé des neurones du cortex moteur qui serait à l'origine de ces oscillations présentes dans la bande β (*i.e.* β -ERS) (Pfurtscheller, Stancak et Neuper, 1996a).

Plus récemment, il a été montré que des oscillations dans la bande β pouvaient être impliquées dans les processus cognitifs. La β -ERS serait en effet impliquée dans les processus d'attention volontaire (Buschman et Miller, 2007) ainsi que dans les processus d'encodage et de consolidation des informations (Cheron *et al.*, 2007). D'autres études ont révélé que ces synchronisations pouvaient aussi être liées à un haut niveau de traitement des informations sensorielles (Hong *et al.*, 2008) ainsi qu'à la détection de la nouveauté (dans la bande β_1 : 12-20 Hz) (Haenschel *et al.*, 2000).

Durant un paradigme oddball visuel, une β -ERS dans les régions frontales a été observée lors de la détection du stimulus cible chez des sujets sains. Cette ERS a été associée à l'efficacité des fonctions cognitives de haut niveau telle que l'attention (Güntekin *et al.*, 2013). Toutefois, l'implication des oscillations β dans les processus cognitifs n'est pas clairement établie. En effet, il existe à ce jour des résultats contradictoires entre les différentes études utilisant des paradigmes attentionnels. Certaines ont observé une β -ERS (Onton, Delorme et Makeig., 2005 ; Kukleta *et al.*, 2009) alors que d'autres ont observé une β -ERD (Cacace et McFarland, 2003 ; Mazaheri et Picton, 2005).

Enfin, lors d'une étude utilisant un paradigme oddball auditif, différents patterns ont été mis en évidence pour le traitement du stimulus cible dans la bande β : des patterns spécifiques de synchronisation (diminution dans les régions frontale, temporale et occipitale), ainsi que des patterns de désynchronisation (augmentation dans les régions frontales postérieure et temporale et dans la région pariétale) tardifs (autour de 750 ms après l'apparition de la cible). Ces derniers seraient les témoins de perturbations dans différents réseaux neuronaux (Fujimoto *et al.*, 2012).

4.5.3.e Le rythme gamma (γ)

Les synchronisations dans la bande γ seraient associées à la perception, aux processus attentionnels et mnésiques ainsi qu'aux processus impliqués dans le traitement du langage et dans l'intégration sensorielle (Tallon-Baudry et Bertrand, 1999 ; Herrmann *et al.*, 2004).

Une étude EEG utilisant une tâche oddball auditive a montré des oscillations γ (γ -ERS) en réponse au stimulus cible. La latence de ces oscillations était fortement corrélée à la latence de l'onde P300 (Gurtubay *et al.*, 2001). De plus, la modulation cholinergique jouerait un rôle important dans la génération des oscillations γ et favoriserait la synchronisation des réponses en lien avec un événement dans cette bande de fréquence (Rodriguez *et al.*, 2004).

Des γ -ERS ont été reportées dans des tâches utilisant des stimuli visuels et ont été associées au processus de liage des informations sensorielles (Gray *et al.*, 1988). Les γ -ERS ont aussi été associées à un processus d'intégration sensorimoteur lors d'une tâche motrice (Pfurtscheller, Neuper et Kalcher, 1993).

Alors que les oscillations α et β seraient trop lentes pour lier les informations à un haut niveau de traitement, les oscillations γ seraient adaptées pour établir un couplage rapide ou une synchronisation entre des assemblées cellulaires séparées sur le plan spatial (Singer, 1993). En effet, deux assemblées de neurones qui manifestent une activité γ synchronisée et qui déchargent dans des régions corticales largement séparées (parfois même apparaissant sur différents lobes), présentent un haut degré de corrélation dans leurs décharges durant la réalisation de tâches cognitives et de tâches motrices (Bressler, Coppola et Nakamura, 1993 ; Andrew et Pfurtscheller, 1996). Contrairement aux oscillations α , celles présentes dans la bande γ reflètent un traitement actif de l'information. Un pré-requis pour le développement d'oscillations γ pourrait être la désynchronisation dans la bande α (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

Le tableau ci-après résume, de manière non exhaustive, les données de la littérature concernant les ERS et les ERD au sein des différents rythmes.

Delta (δ) 0-4 Hz	ERS	Prise de décision (Basar-Eroglu <i>et al.</i> , 1992) Tâche cognitive (Yordanova <i>et al.</i> , 2004). Tâche Go-NoGo (Ocklenburg, Gunturkun et Beste, 2011) Tâche oddball (0,5 – 3,5 Hz) dans régions centro-pariétales (Xu <i>et al.</i> , 2011) Magnétoencéphalographie dans les régions frontales, centrales et pariétales (Ishii <i>et al.</i> , 2009)
	ERD	-
Thêta (θ) 4-8 Hz	ERS	Tâche Odball dans les régions fronto-centrales (Missonnier <i>et al.</i> , 2006)
	ERD	-
Alpha (α) 8-14 Hz	ERS	Périodes d'inactivité mentale (Klimesch, 1996)
	ERD	Tâches perceptives (Pfurtscheller et Klimesch, 1992) Tâches de mémoire et de jugement (Klimesch, Schimke et Schwaiger 1994) Tâches de jugement (Serman, Kaiser et Veigel, 1996) Tâches motrices (Pfurtscheller et Berghold, 1989) Absence d' α -ERD dans tâche de mémoire auditive (Karrasch <i>et al.</i> , 1998)
Bêta (β) 14-30 Hz	ERS	Réponse motrice (Pfurtscheller, Zalaudek et Neuper, 1998 ; Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999 ; Houdayer <i>et al.</i> , 2006 ; Jurkiewicz <i>et al.</i> , 2006) Tâche oddball visuelle dans les régions frontales (Güntekin <i>et al.</i> , 2013) Tâche oddball auditive dans les régions frontale, temporale et occipitale (Fujimoto <i>et al.</i> , 2012)
	ERD	Tâche oddball auditive dans les régions frontale postérieure, temporale et pariétale (Fujimoto <i>et al.</i> , 2012)
Gamma (γ) > 30 Hz	ERS	Tâche oddball auditive (Gurtubay <i>et al.</i> , 2001) Tâches utilisant des stimuli visuels (Gray <i>et al.</i> , 1988)
	ERD	-

Tableau 3 : Résumé des ERS/ERD reportés au sein des différents rythmes

CHAPITRE IV

EEG,
TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DE LA MA
ET PRIVATION DE SOMMEIL

1. LES EFFETS DES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ACTUELS DE LA MA SUR L'ACTIVITE EEG

1.1 DONNEES CHEZ L'ANIMAL

1.1.1 EFFETS SUR LA COGNITION

Les données de la littérature suggèrent que les IChEs ont un effet positif sur le fonctionnement cognitif des animaux. Une revue de Yoo *et al.* a révélé que le donepezil est associé à une amélioration des processus mnésiques, attentionnels et de prise de décision chez le rat et chez le primate (Yoo *et al.*, 2007). Ces améliorations ont été mises en évidence chez le rat lors de tâches d'apprentissage spatial (Luine *et al.*, 2002 ; Spowart-Manning et van der Staay, 2004 ; Cutuli *et al.*, 2008). Chez des singes rhésus, ce sont principalement des tâches de reconnaissance visuelle et spatiale qui ont permis de montrer les améliorations cognitives induites par le donepezil (Rupniak, Tye et Field, 1997).

Les effets du donepezil sur les performances cognitives des animaux sont corroborés par les études en neuro-imagerie. A titre d'exemple, Tsukada *et al.* (2004) ont montré dans une étude en TEP que cet IChE est associé à une augmentation du niveau d'ACh dans le cortex préfrontal de primates jeunes et âgés lors de la réalisation de deux tâches attentionnelles : l'une portant sur la réponse oculomotrice avec délai et l'autre basée sur les saccades oculaires. Toutefois une amélioration des performances aux tâches a été notée uniquement pour les primates âgés.

1.1.2 EFFETS SUR L'ACTIVITE EEG DE REPOS

Les IChEs tels que la galantamine, la rivastigmine, le donepezil, la tacrine³ et la physostigmine⁴ sont connus pour moduler l'activité EEG chez les rongeurs. Ces modifications sont observées principalement au niveau des activités δ (1-4,5 Hz) et α (7-12,5 Hz) et dans une moindre mesure dans les activités θ (4,75-6,75 Hz) et β_1 (12,75-18,5 Hz) (Dimpfel, 2005).

In vitro, l'injection de donepezil dans des coupes d'hippocampe de rat est à l'origine d'activités oscillatoires dans la bande γ (Spencer, Middleton et Davies, 2010).

³ La tacrine n'est plus commercialisée en raison de ses nombreux effets secondaires, en particulier pour son hépatotoxicité.

⁴ La physostigmine n'est plus commercialisée en raison de ses nombreux effets secondaires.

Chez le rat conscient à l'état de repos, l'administration de scopolamine est associée à une synchronisation anormale de l'activité EEG. Ces effets peuvent être inversés par la tacrine qui restaure le pattern normal de désynchronisation du resting-state EEG (Dringenberg *et al.*, 2002).

Plus récemment en EEG, les effets des IACHes et de la memantine sur l'activité oscillatoire et les réseaux neuronaux de connectivité ont été investigués chez des rats conscients libres de leurs mouvements. Chaque médicament a été évalué soit de façon indépendante, soit avec l'administration conjointe de scopolamine (Ahnaou *et al.*, 2014). Les résultats de cette étude indiquent que les IACHes et la memantine ont tous induit une diminution des oscillations corticales dans les bandes θ (4,5-6 Hz) et γ (30,5-50 Hz). De plus, l'analyse des réseaux de connectivité fonctionnelle a révélé que la modulation de l'activité θ par ces médicaments est localisée sur les aires pariéto-occipitales bilatérales. En particulier, le donepezil induit également une diminution de l'activité θ dans les réseaux cortico-hippocampique. L'administration de scopolamine diminue l'action des IACHes et de la memantine sur les oscillations θ en induisant un déplacement vers l'activité δ .

1.1.3 EFFETS SUR L'ACTIVITE EEG DYNAMIQUE

Des PEs auditifs ont été utilisés chez le rat pour tester les effets de la scopolamine et ceux de la scopolamine combinés au donepezil. L'activité EEG a été recueillie avec une électrode implantée dans l'hippocampe dorsal. Les résultats de cette étude montrent que la scopolamine diminue l'amplitude des ondes N100 et N200 et augmente l'activité EEG dans la bande θ . Quand ce médicament est couplé avec du donepezil, les oscillations dans la bande θ sont encore plus rapides. Cependant, aucun effet significatif du donepezil n'est observé sur l'amplitude des ondes N100 et N200 (Sambeth *et al.*, 2007).

Une autre étude utilisant des PE auditifs chez le rat a observé, suite à l'administration de donepezil, une augmentation d'amplitude de l'onde N50 (onde impliquée dans les processus du traitement auditif élémentaire). Les auteurs ont suggéré que le donepezil peut améliorer l'efficacité des processus de filtrage sensoriel chez le rat (Klinkenberg, Sambeth et Blokland., 2013).

Enfin, lors d'un paradigme oddball auditif, il a été montré qu'une lésion du noyau basal de Meynert chez le rat est associée à une δ/θ -ERS plus ample dans le cortex préfrontal entre 100 et 700 millisecondes après l'apparition du stimulus cible (Sanchez-Alavez *et al.*, 2014).

1.2 DONNEES CHEZ L'HUMAIN

1.2.1 CHEZ LE PATIENT

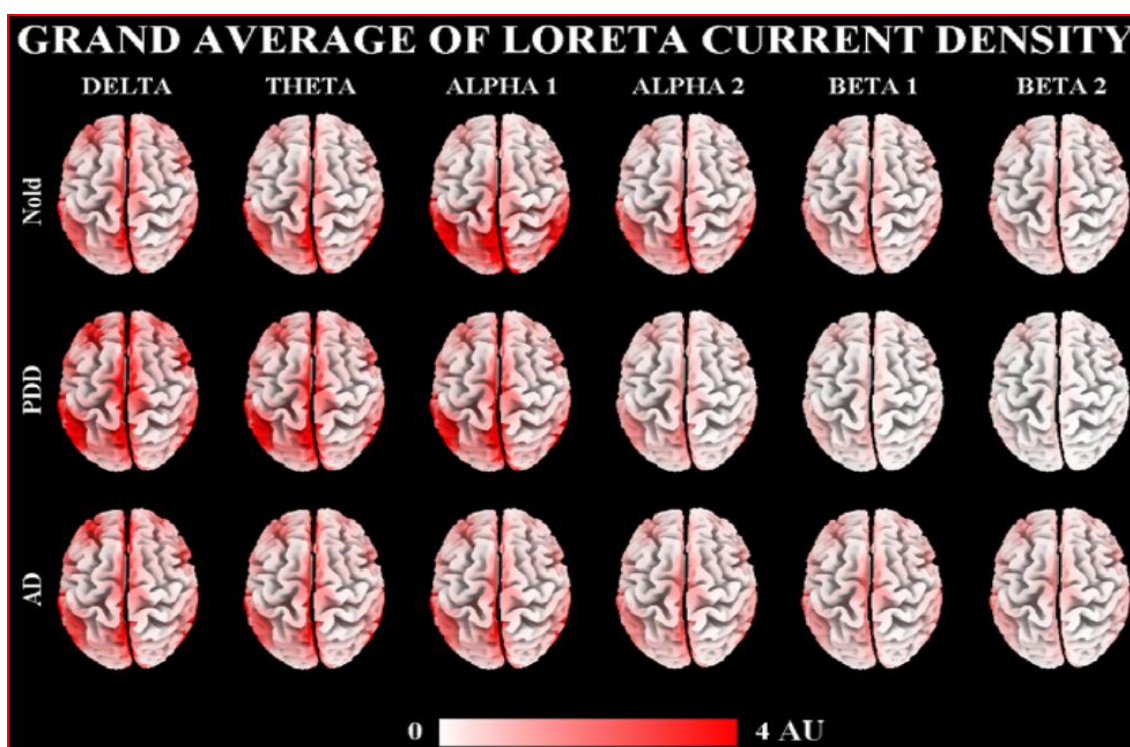
1.2.1.a Effet sur l'activité EEG de repos

De façon générale, l'activité électrique cérébrale se modifie avec l'avancée en âge. L'enregistrement de l'activité EEG de repos (resting-state) indique qu'il existe une modification progressive du profil de puissance spectrale qui se caractérise par une diminution prononcée de la puissance dans la bande α (8-13Hz), par un ralentissement global de l'activité EEG de fond et par une augmentation des activités lentes δ (2-4 Hz) et θ (4-7 Hz) (Klimesch, 1999).

Ces modifications sont amplifiées chez les patients souffrant de pathologies neurodégénératives. Chez les patients Alzheimer, des études en resting-state EEG ont mis en évidence une augmentation de l'activité électrique lente (onde δ et/ou θ) et une diminution de l'activité rapide (onde α et β) (Babiloni *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2008). Ces modifications apparaissent précocement, déjà chez les patients MCI mnésiques (Jackson *et Snyder*, 2008).

Toutefois ces modifications de l'activité EEG de repos ne sont pas spécifiques à la MA. Elles sont également retrouvées dans d'autres types de pathologies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson. Le resting-state EEG des patients parkinsoniens est en particulier caractérisé par un ralentissement des rythmes lents (onde δ et ou θ) (Serizawa *et al.*, 2008 ; Pugnetti *et al.*, 2010).

Les nouvelles techniques d'analyse des données EEG, en particulier l'estimation des sources électriques corticales des signaux enregistrés en surface, apparaissent adaptées pour fournir des marqueurs EEG sensibles et spécifiques aux démences. En effet, Babiloni *et al.*, (2011) ont mis en évidence des patterns de sources corticales spécifiques à la maladie de Parkinson (avec démence) et à la MA en resting-state EEG « yeux fermés » (19 électrodes) par le biais de la méthode LORETA (Figure 19). Tout d'abord, les auteurs ont observé que la MA et la maladie de Parkinson sont toutes deux caractérisées par une diminution des sources corticales postérieures du rythme α_1 (8-10,5 Hz). Cette diminution est dans les deux cas corrélée avec le déclin cognitif mesuré par le MMSE. De plus, dans la maladie de Parkinson, des anomalies spécifiques des sources centrales du rythme δ (2-4 Hz) et des sources postérieures des rythmes θ (4-8 Hz) et β_1 (13-20 Hz) sont retrouvées. En revanche, la diminution plus marquée (par comparaison aux sujets contrôles âgés et parkinsoniens) des sources postérieures α constitue une anomalie spécifique à la MA. Les auteurs ont conclu que l'analyse des sources électriques corticales en resting-state (yeux fermés) permettrait de distinguer la MA de la maladie de Parkinson.



Les sources électriques sont étudiées avec la méthode LORETA.

Le gradient de couleurs traduit le nombre de sources électriques activées. Au plus il est rouge, au plus le nombre de sources activées dans une région donnée du cerveau est important.

AD : patient Alzheimer

PDD : patients parkinsoniens avec démence

Nold : sujets normaux âgés

Figure 19 : Analyses des sources électriques corticales de sujets normaux âgés et de patients Alzheimer et parkinsoniens

(Babiloni *et al.*, 2011)

Le donepezil est l'IACHe qui a été le plus étudié en resting-state EEG. Qu'il soit administré à court ou à long terme, ce traitement est associé à une réduction de la détérioration de l'activité EEG chez les patients Alzheimer (Reeves, Struve et Patrick, 2002 ; Rodriguez *et al.*, 2002 ; Balkan *et al.*, 2003 ; Brasen et Adler, 2003 ; Babiloni *et al.*, 2006). Une diminution diffuse de la puissance spectrale de l'activité δ a été observée chez des patients traités depuis un mois (5 mg/ jour) (Reeves, Struve et Patrick, 2002 ; Balkan *et al.*, 2003). Après deux semaines de traitement (5 mg/ jour), une baisse de l'activité θ (4-7 Hz) a également été reportée. Cette modification est également retrouvée après six mois de traitement (5-10 mg/ jour) et est associée à une amélioration des performances cognitives à l'ADAS-Cog, en particulier aux tâches mnésiques (Kogan *et al.*, 2001).

La rivastigmine (3mg/jour) a été associée à une diminution des rythmes δ et θ chez des patients Alzheimer après cinq jours de traitement (Adler et Brassens, 2001). Après deux semaines de traitement par rivastigmine, une diminution du rythme θ est en lien avec une amélioration des performances cognitives aux tâches mnésiques de l'ADAS-cog (Brassens et Adler, 2003). Une étude a comparé en resting-state EEG des patients répondeurs *versus* non-répondeurs à la rivastigmine. Après une semaine de traitement, les patients répondeurs ont montré une plus importante diminution de l'activité θ . Ces effets sont associés à une amélioration des performances en mémoire à court terme et du score global au MMSE (Adler *et al.*, 2004).

Par comparaison au donepezil ou à la rivastigmine, les effets de la galantamine et de la memantine sur le resting-state EEG de patients Alzheimer ont été peu étudiés (Babiloni *et al.*, 2013). Une seule étude a reporté une réduction du rythme θ pathologique chez un faible nombre de patients traités depuis plusieurs mois par memantine ou galantamine (Sneddon *et al.*, 2006).

La diminution de l'activité θ en resting-state EEG chez les patients Alzheimer semble donc être un facteur commun aux IChEs et à la memantine. Il a été suggéré que le rythme θ serait un marqueur sensible non seulement à la MA (Jelic *et al.*, 1996) mais aussi au déclin cognitif associé au vieillissement normal (Finnigan et Robertson, 2011). Les effets des IChEs sur le rythme θ sont observés dans de nombreuses études utilisant des dosages et des périodes de traitement différentes (allant de cinq à 12 mois de traitement). Cette diminution de l'activité θ est principalement localisée au niveau des aires frontales, temporales et pariétales (Reeves, Struve et Patrick, 2002 ; Balkan *et al.*, 2003). Dans la plupart des cas, la diminution de puissance dans cette bande de fréquence est associée à une diminution concomitante dans la bande δ .

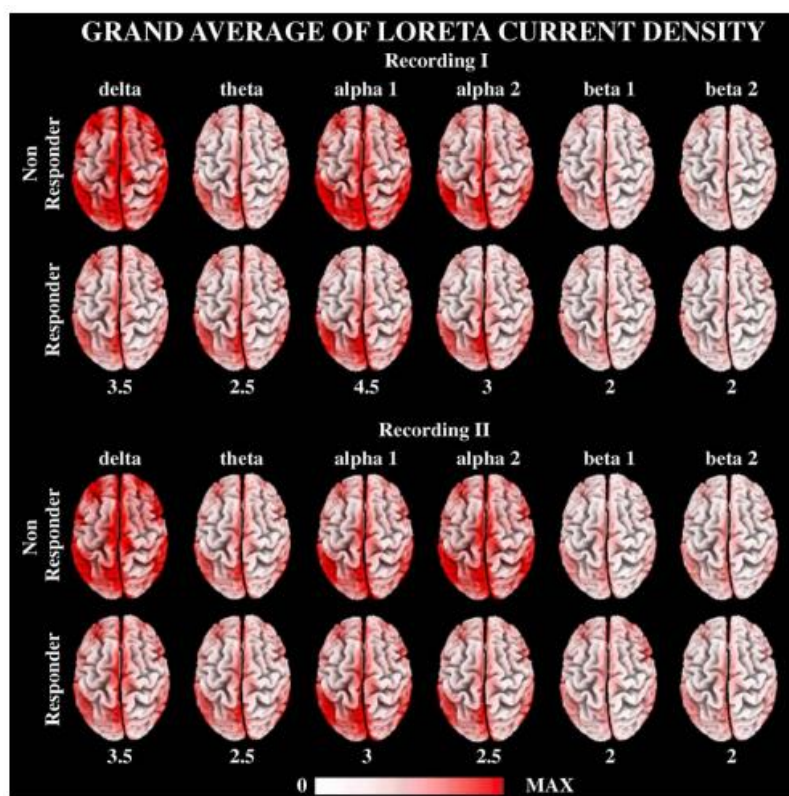
Les IChEs sont également associés à une augmentation des activités α et/ou β en resting-state EEG chez les patients. Toutefois, ces changements sont plus controversés et apparaissent moins sensibles à l'intervention pharmacologique. Il a d'ailleurs été suggéré que les effets des IChEs sur la bande β dépendraient de la sévérité de la maladie. En effet, Kogan *et al.*, (2001), ont reporté qu'un traitement par donepezil entre trois et six mois est associé à une réduction de l'activité θ au niveau des aires frontales, temporales et pariétales chez des patients Alzheimer aux stades légers de la maladie. Pour la même durée de traitement, ce médicament est associé à une réduction de l'activité β dans les zones frontales et occipitales chez des patients aux stades modéré à sévère. De plus, un suivi sur douze mois de patients Alzheimer traités par tacrine a montré une évolution de leur activité EEG. Entre trois et six mois après la mise en place du traitement, des modifications au niveau des activités δ et θ ont été observées. Après douze mois de traitement, des modifications sont également apparues dans le rythme β . Cette seconde phase serait un indicateur de la baisse de l'efficacité du traitement (Jelic *et al.*, 1998).

Chez des patients Alzheimer traités depuis cinq jours par memantine (3mg/jour), l'activité dans la bande β est positivement corrélée aux performances cognitives et négativement corrélée aux déficits fonctionnels (Adler et Brassens, 2001).

L'administration de donepezil (5-10 mg/jour pendant 1 mois) est en lien avec une augmentation de la puissance spectrale dans la bande α (8-12 Hz). Cette augmentation est corrélée positivement aux scores de l'ADAS-cog et du MMSE (Onofrij *et al.*, 2003). De plus, Rodriguez *et al.*, (2002) ont observé chez des patients Alzheimer aux stades légers à modérés une augmentation du ratio α/θ en particulier dans les régions frontales suite à un traitement à long terme par donepezil (5 mg/jour pendant environ un an). Ces changements sont associés à un ralentissement du déclin cognitif. Cependant, une autre étude réalisée chez des patients Alzheimer aux stades légers à modérés n'a montré aucun effet d'un traitement à long terme par donepezil (5mg/jour pendant un an) sur les différents rythmes au niveau des régions frontales et postérieures (Rodriguez *et al.*, 2004_b). Cette étude a d'ailleurs suggéré que le resting-state EEG de surface n'est pas suffisamment sensible pour mettre en évidence les effets à long terme du donepezil chez les patients Alzheimer.

Babiloni *et al.*, (2006) on évalué l'effet du donepezil sur les sources électriques corticales chez des patients Alzheimer aux stades légers lors d'un resting-state EEG « yeux fermés » (Figure 20). Les auteurs ont évalué ces patterns électrophysiologiques deux fois : (1) avant la mise en place du traitement et (2) après un an de traitement. Sur la base des scores au MMSE, ils ont également distingué les patients répondeurs des patients non-répondeurs au traitement. Les sources électriques corticales ont été estimées avec la méthode LORETA dans différentes bandes de fréquence : δ (2-4 Hz), θ (4-8 Hz), α_1 (8-10,5 Hz), α_2 (10,5-13 Hz), β_1 (13-20 Hz) et β_2 (20-30 Hz). Avant la mise en place du traitement, les sources postérieures δ , α_1 et α_2 sont plus importantes chez les patients non-répondeurs au donepezil. Après un an de traitement, une réduction moins importante des sources corticales α_1 est observée au niveau des zones occipitales et temporales chez les patients répondeurs. De plus, il existe une corrélation positive entre les sources α_1 et les performances cognitives.

Les mécanismes expliquant l'effet du donepezil sur les rythmes EEG en resting-state sont encore peu connus. Ces résultats suggèrent que les patients répondeurs et non-répondeurs ont des rythmes EEG corticaux différents. Le donepezil pourrait agir en potentialisant des synapses corticales silencieuses chez les patients répondeurs, ce qui restaurerait l'activité α dans les régions temporales et occipitales. Ces modifications se feraient par l'implication de mécanismes au sein de réseaux du cerveau antérieur basal, du cortex, du circuit thalamo-cortical et du circuit cortico-cortical (Babiloni *et al.*, 2006).



Les sources électriques sont étudiées avec la méthode LORETA.

Le gradient de couleur traduit le nombre de sources électriques activées. Au plus il est rouge, au plus le nombre de sources activées dans une région donnée du cerveau est important.

Responder : patient Alzheimer répondeurs au donepezil

Non Responder : patient Alzheimer non-répondeurs au donepezil

Recording I : enregistrement de l'activité EEG avant la mise en place du traitement

Recording II : enregistrement de l'activité EEG un an après la mise en place du traitement.

Figure 20 : Analyse des sources électriques corticales de patients Alzheimer répondeurs versus non-répondeurs au donepezil

(Babiloni *et al.*, 2011)

Par ailleurs des analyses spectrales et des analyses de sources (LORETA) ont révélé qu'un autre IACHé, la rivastigmine modifie également l'activité EEG resting-state chez des patients Alzheimer. Après trois mois de traitement ce médicament est associé à une réduction de l'activité EEG de surface dans les rythmes δ et θ . Les analyses LORETA indiquent que la rivastigmine induit également une réduction des sources δ et θ dans les régions frontales et pariétales ainsi qu'une réduction des sources δ dans le cortex cingulaire postérieur et dans les régions hippocampiques et parahippocampique bilatérales. De plus, il existe une corrélation positive entre les performances cognitives et les sources $\alpha 1$ estimées dans l'insula gauche (Gianotti *et al.*, 2008).

En résumé, une thérapie à court (un mois) ou à long terme (entre 6 et 12 mois) par IChE chez des patients Alzheimer répondeurs est associée à une diminution des rythmes δ et θ , à une réduction de la perte du rythme α dominant ainsi qu'à un ralentissement du déclin cognitif.

Les analyses de puissance spectrale combinées aux analyses de sources en resting-state EEG fournissent donc des marqueurs en particulier aux fréquences δ , θ , et α qui peuvent refléter les effets bénéfiques des AChEIs sur les substrats neurophysiologiques du fonctionnement cognitif. Toutefois, il existe actuellement un manque de données concernant les effets de la memantine sur ces substrats neuronaux dans la MA.

1.2.1.b En potentiels évoqués cognitifs

Différentes études ont testé les effets des IChEs sur la composante P300 durant des paradigmes oddball visuels et auditifs. Les résultats obtenus dans les études indiquent que la latence de l'onde P300 est significativement réduite après un mois de traitement par donepezil (Reeves *et al.*, 1999 ; Thomas *et al.*, 2001 ; Katada *et al.*, 2003 ; Chang *et al.*, 2014). Après deux mois de traitement par rivastigmine (Reeves *et al.*, 1999) et après six mois par tacrine (Werber *et al.*, 2003) le même effet est retrouvé. Ces effets sur la latence de l'onde P300 sont systématiquement associés à une amélioration des performances dans diverses batteries neuropsychologiques telles que l'ADAS-cog, le MMSE ou encore la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Thomas *et al.*, 2001 ; Katada *et al.*, 2003 ; Werber *et al.*, 2003).

Lors d'un paradigme oddball visuel, une réduction significative de la latence de l'onde P300 est également constatée chez des patients Alzheimer traités par memantine depuis 6 mois (Kubová *et al.*, 2010).

D'après une étude récente, il a été suggéré que la latence de l'onde P300 serait la composante des PECs la plus sensible à l'effet des IChEs chez les patients Alzheimer. L'onde N200 serait plus sensible à la détérioration cognitive liée à l'évolution de la MA (Vaitkevičius, Kaubrys et Audronytė, 2015). Cependant ces changements induits par les IChEs sur l'onde P300 ne sont pas spécifiques à la MA. Ils se retrouvent par exemple chez des patients souffrant de démence vasculaire et traités par donepezil (Paci *et al.*, 2006).

Par ailleurs, il a été montré lors d'un paradigme odd-ball visuel que le donepezil module, en plus de l'onde P300, d'autres caractéristiques du signal EEG. En effet, des analyses temps-fréquence ont révélé que ce médicament faciliterait la synchronisation des oscillations θ dans les régions frontales du scalp en modulant le niveau de calage de phase lors de l'apparition du stimulus cible (Yener *et al.*, 2007).

Une autre étude a comparé trois groupes de sujets : (1) des patients Alzheimer traités par donepezil ; (2) des patients Alzheimer non-traités ; (3) des sujets âgés contrôles. Cette étude a révélé que les groupes (1) et (2) présentent des oscillations liées à l'événement (stimulus cible) dans la bande δ qui sont similaires. Toutefois ce pattern d'activité diffère significativement pour le groupe (3). D'une part, ces résultats suggèrent que la MA modifie les oscillations liées au stimulus cible dans la bande δ . D'autres parts, il semblerait que le donepezil n'ait aucun impact sur ces oscillations. Les oscillations δ apparaissent donc résistantes à la modulation cholinergique (Yener *et al.*, 2012).

1.2.2 CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

1.2.2.a Effets sur la cognition

Quelques études se sont intéressées à l'effet des IChEs, en particulier du donepezil, sur le fonctionnement cognitif de volontaires sains. Chez de jeunes adultes sains (μ : 22,3 ans), un traitement d'un mois par donepezil (5mg/jour) est associé à une amélioration des performances en mémoire verbale et visuelle à court et long terme (rappel immédiat et différé de mots ou de figures) (Gron *et al.*, 2005). Chez ce même type de sujets, le donepezil est également associé à de meilleures performances en mémoire à long terme verbale et spatiale ainsi qu'en MDT (Zaninotto *et al.*, 2009). Lors d'une tâche complexe de simulation de vol, une amélioration des processus d'apprentissage a également été reportée suite à l'administration de ce médicament chez des volontaires sains (μ : 52 ans) (Yesavage *et al.*, 2002). Chez des volontaire sains plus âgés (μ : 71 ans), six semaines de traitement par ce médicament améliore le traitement sémantique des mots dans une tâche de mémoire verbale (FitzGerald *et al.*, 2008).

Toutefois, d'autres études ont également reporté l'absence d'effet du donepezil en prise unique sur le fonctionnement cognitif de sujets sains. Suite à l'administration de ce médicament en prise simple (5mg), aucune amélioration n'a par exemple été observée sur les performances cognitives de sujets âgés sains à la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), une batterie d'évaluation cognitive informatisée (Kuzmickienė et Kaubrys, 2015). Une autre étude a également révélé une absence d'effet d'une dose de ce médicament (5mg) sur le fonctionnement exécutif, en particulier sur les capacité de flexibilité mentale, chez des sujets jeunes et sains (μ : 22,3 ans) (Nathan *et al.*, 2001) .

Certains travaux ont également reporté des effets négatifs du donepezil sur le fonctionnement cognitif de sujets sains. Des effets délétères de ce médicament ont par exemple été notés sur la vitesse de traitement de l'information, sur l'attention et sur la mémoire à court terme chez des volontaires âgés

et sains (55-75 ans) traités pendant deux semaines (Beglinger *et al.*, 2004 ; 2005). Balsters *et al.*, (2011) ont également observé des effets négatifs du donepezil (5mg/jour pendant 4 semaines) sur les performances en mémoire visuelle de sujets âgés sains (μ : 67,5 ans).

L'étude des effets de la memantine sur le fonctionnement cognitif de sujets sains a également fait l'objet de différents travaux. Cependant son effet sur la cognition est moins clair. Cela provient certainement du fait que ces études ont étudié l'effet de la memantine en prise unique. A ce jour, aucune étude n'a encore étudié l'effet de ce médicament chez le sujet sain en répétant l'administration de dose.

Certaines études n'ont pas montré d'effet significatif de la memantine en simple dose sur la mémoire verbale et visuo-spatiale, sur le temps de réaction et sur les processus attentionnels (Bisaga *et Evans* 2004 ; Rammsayer, 2006 ; Schugens *et al.*, 1997). De même, aucun bénéfice n'a été observé à la CANTAB chez des sujet jeunes et sains (18-35 ans) traités par ce médicament (Jackson *et al.*, 2009).

Par ailleurs, deux études ont également reporté des effets négatifs de la memantine sur la mémoire épisodique de volontaires sains (Rammsayer 2001 ; Wroolie *et al.*, 2009). Dans une tâche d'empan de chiffres, des déficits de performance ont également été notés chez des sujet sains suite à l'administration de memantine mais uniquement lorsque ces derniers présentent un haut degré d'introversion (Rammsayer *et al.*, 2003).

Une seule étude a montré un effet positif de la memantine chez des sujets âgés qui présentent des fluctuations de vigilance diurne. En effet, ce traitement permet de compenser ces fluctuations (Schulz *et al.*, 1996).

1.2.2.b En EEG resting-state

Schulz *et al.*, (1996) ont étudié en EEG les effets d'une dose de memantine sur des fluctuations de vigilance diurne chez des volontaires sains âgés. Les patterns électrophysiologiques associés à ces fluctuations se caractérisent par une augmentation de la synchronisation dans les bandes α et β et par une augmentation de la puissance spectrale dans la bande δ . L'administration de memantine a pour conséquence d'atténuer ces patterns. Ces effets sont en lien avec une compensation des fluctuations de vigilance.

Plus récemment, une étude a utilisé l'EEG (64 électrodes) et l'EEG couplée à l'IRMf (EEG/IRMf) pour étudier les effets du donepezil sur le fonctionnement cognitif de 20 volontaires âgés

(μ : 67,5 ans) et sains (Balsters *et al.*, 2011). Les effets à court et long terme du donepezil ont été étudiés en utilisant deux expériences randomisées en double aveugle et contrôlées par une condition placebo. Dans la première expérience (1), les auteurs ont testé les effets du donepezil (5 mg/jour) sur la mémoire visuelle (apprentissage de paires associées) et sur l'EEG (resting-state « yeux fermés » et « yeux ouverts ») à six heures, à deux semaines, et à quatre semaines suivant l'administration du traitement. Dans la seconde expérience (2), les auteurs ont testé les effets d'une prise unique de donepezil (5mg) sur l'EEG/IRMf (resting-state « yeux fermés » et « yeux ouverts ») et sur la mémoire visuelle (apprentissage de paires associées).

Dans l'expérience (1) par comparaison à la condition placebo, la condition donepezil est associée à des effets négatifs significatifs sur les performances cognitives et à une modulation de l'activité EEG rapide. L'ensemble de ces effets est déjà présent six heures après l'administration et perdure encore à quatre semaines. Plus précisément en EEG, ces effets se caractérisent par une diminution de la puissance spectrale dans la bande α_2 (11-14 Hz) en condition « yeux fermés ». En condition « yeux ouvert », une augmentation de puissance dans la bande β (14-30 Hz) est associée au donepezil. Dans l'expérience (2), les effets du donepezil sur l'EEG et la cognition sont identiques à la première. De plus, les auteurs trouvent en EEG un effet additionnel lié au médicament : une augmentation de puissance dans la bande δ (1,5-3 Hz) en condition « yeux fermés ». Les analyses EEG/IRMf révèlent que ces différences oscillatoires observées entre les conditions donepezil et placebo sont associées à des modifications fonctionnelles. Des différences dans l'hippocampe gauche (pour l'activité δ), dans le réseau fronto-pariétal (pour l'activité α) et dans le « default mode network » (pour l'activité β) sont retrouvées entre les deux conditions.

Au total, cette étude a montré que le donepezil altère certains processus mnésiques chez des individus âgés sains. Ces perturbations sont associées à une modulation de l'activité cholinergique qui peut être identifiée en EEG. Le couplage EEG/IRMf apporte également des informations supplémentaires en particulier sur les réseaux fonctionnels impliqués dans la modulation cholinergique.

1.2.2.c En potentiels évoqués cognitifs

Il existe peu d'études ayant étudié les effets des IChEs ou de la memantine chez le volontaire sain en EEG lors de la réalisation d'une tâche cognitive.

Korostenskaja *et al.*, (2007) ont reporté une mismatch negativity (MMN) plus ample dans les régions fronto-centrales chez des volontaires jeunes et sains suite à l'administration de memantine en prise unique. Ce résultat suggère que la memantine a un effet positif sur le déplacement involontaire de l'attention.

Une étude a également reporté les effets de la galantamine chez un faible nombre de volontaire sains lors de deux type de tâches : un resting-state et une tâche utilisant des flash visuels pour induire des PEs (Holl *et al.*, 1992). Lors de la tâche de repos, il existe une diminution de la puissance dans la bande α qui est dépendante de la dose de galantamine. En revanche, le médicament n'influence pas la puissance spectrale dans les bandes δ et θ . Lors de la tâche utilisant les PEs visuels, l'amplitude des composantes tardives des PEs visuels est augmentée par la galantamine. Cette augmentation a été corrélée avec le niveau d'inhibition de l'acétylcholinestérase. Toutefois, le médicament n'affecte pas les composantes précoces des PE visuels.

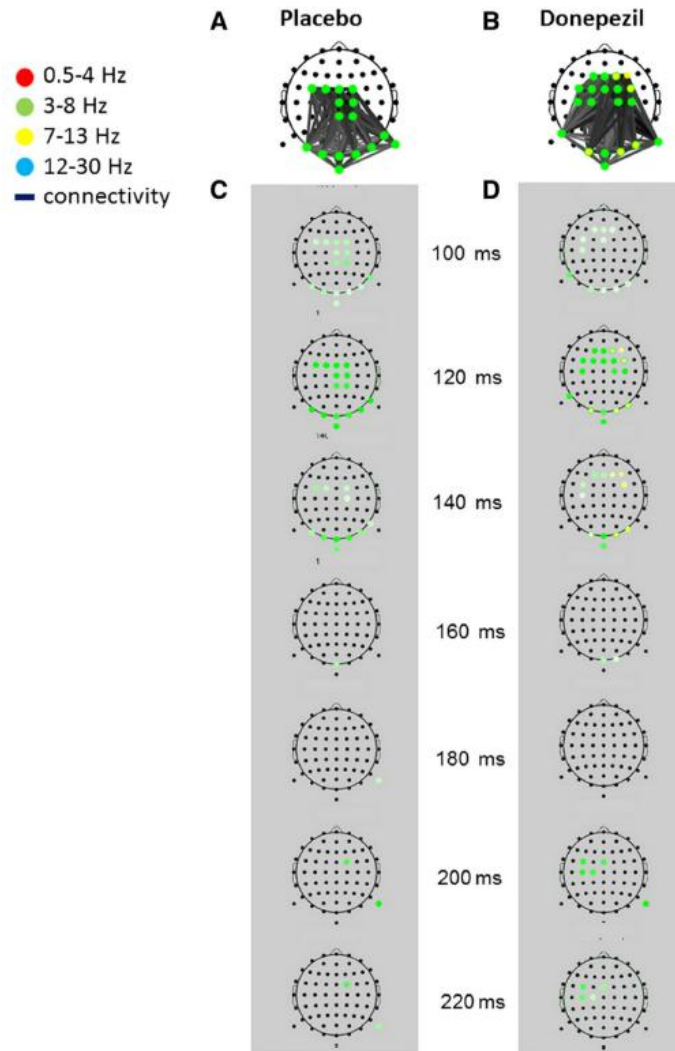
Enfin, Reches *et al.*, (2013) ont étudié en EEG (64 électrodes) l'impact du donepezil sur la dynamique des réseaux neuronaux impliqués dans la réalisation d'une tâche de MDT chez 14 participants jeunes (19-30 ans) et sains. La tâche cognitive consiste en un paradigme de reconnaissance avec délai de visages et de scènes. Elle se divise en 3 séries (de 20 essais pour chacune). Dans la première série (1), le participant a pour consigne de retenir les visages présentés mais pas les scènes. Les images de scènes sont donc des stimuli distracteurs. Dans la seconde série (2) il doit faire le contraire. Les images de visages sont donc des stimuli distracteurs. Enfin dans la troisième série (3), il a pour consigne de regarder passivement les images. Chaque essai comprend deux visages et deux scènes présentés successivement de façon aléatoire (pendant 800 ms). Après un délai (9 secondes), une image apparaît (pendant 1 seconde). Le participant doit dire si cette image figurait ou non dans la série qu'il vient de voir.

Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée par une condition placebo. Chaque participant reçoit en prise unique soit un placebo soit du donepezil (5 mg) au cours de deux sessions différentes.

Les effets du donepezil au cours de la tâche cognitive ont été étudié par le biais d'une méthode innovante appelée la « brain network activation » (BNA). Cette méthode isole les interrelations temps-fréquence (en fonction de leur localisation spatiale) parmi les pics de PECs. Les réseaux neuronaux spécifiques aux différentes conditions de la tâche peuvent ensuite être extraits.

Concernant les résultats de cette étude, les auteurs n'ont pas observés de différence significative entre la condition donepezil et la condition placebo pour les performances à la tâche cognitive. De même les analyses de latence et d'amplitude de l'onde P300 n'ont pas permis de distinguer les deux conditions.

En revanche, les analyses avec la BNA ont révélés des différences entre les conditions lors du traitement des stimuli distracteurs. A ce sujet, les réseaux de connectivité issus de l'analyse BNA pour le traitement des images de visage (dans la série (2)) sont illustrés par la figure 21.



L'image du haut (A et B) illustre les réseaux d'activation globale suivant l'apparition du stimulus distracteur. L'image du dessous (C et D) illustre les réseaux d'activation dans différentes fenêtres temporelles suivant l'apparition du stimulus distracteur.

Les points noirs représentent les électrodes de scalp. Un point coloré signifie l'activation d'une électrode dans une bande de fréquence spécifique (rouge pour δ , vert pour θ , jaune pour α et bleue pour β).

Les lignes noires représentent les réseaux de connectivité.

Figure 21 : Analyse des connectivités pour le traitement des stimuli distracteurs « visages » en condition placebo (A) et donepezil (B)

(Reches *et al.*, 2013)

Les résultats de cette étude montrent que le donepezil module la connectivité entre l'activité θ (3-8 Hz) dans des zones frontales et centrales ainsi que l'activité α (7-13 Hz) dans des zones pariétales.

Le niveau d'activation de ce réseau est positivement corrélé aux performances en MDT. Les auteurs ont conclu que ce réseau « frontocentral /pariétal - θ/α » est impliqué dans les processus attentionnels.

2. LES MARQUEURS EEG DU DECLIN COGNITIF INDUIT PAR UNE PRIVATION DE SOMMEIL : DONNEES CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ L'HUMAIN SAIN

Dans le chapitre II, nous avons développé les effets de la PS sur le fonctionnement cognitif chez l'animal et chez l'humain sain. Nous développerons dans la partie suivante les données de la littérature concernant les effets de la PS sur l'EEG (resting-state et PEC) d'abord chez l'animal puis chez l'humain sain.

2.1 DONNEES CHEZ L'ANIMAL

La PS a été utilisée chez l'animal pour étudier les effets sous-tendant la régulation homéostatique du sommeil. Dans ce contexte, les mesures EEG ont servies à quantifier les différents stades du sommeil lors des phases de récupération suivant la privation.

Les études chez les rongeurs indiquent qu'une PS (de 6 à 24 h) provoque, lors de la phase de récupération, une augmentation de la puissance δ (1-4 Hz) dans les stades de sommeil non paradoxal (Rechtschaffen *et al.*, 1999). Ces animaux manifestent également une augmentation du temps passé dans les différents stades de sommeil (Laposky *et al.*, 2005). L'augmentation des ondes lentes de hautes amplitude (δ) constituerait le marqueur EEG le plus sensible à la PS chez le rongeur (Rechtschaffen *et al.*, 1999).

Les effets des IACHes et de la memantine ont été étudiés uniquement dans le cadre du sommeil.

L'administration simultanée de donepezil et de memantine engendre des modifications du sommeil chez le rat (Ishida et Kamei, 2009). Cette combinaison de médicament est en lien avec une augmentation de la latence d'endormissement et du temps d'éveil total. Elle diminue également le temps passé dans les stades de sommeil profond. L'association de donepezil et de memantine perturbe aussi la diminution de la latence d'endormissement induite par de la morphine. L'administration seule de memantine ou de donepezil provoque également l'ensemble des effets précédemment décrits mais de façon atténuée. Ceci suggère donc une synergie médicamenteuse entre ces deux molécules. De plus,

la memantine est associée à une diminution du temps passé en sommeil paradoxal. Elle diminue également le temps passé en stade 1 de sommeil alors qu'elle augmente le temps passé en stade 3.

Cependant, la galantamine n'aurait aucun effet sur les patterns EEG durant le sommeil chez le rat (Ishida et Kamei, 2009).

2.2 DONNEES CHEZ L'HUMAIN SAIN

2.2.1 EN EEG RESTING-STATE

Certaines données de la littérature révèlent que des changements globaux de puissance spectrale dans les bandes θ et α sont le reflet d'une réduction de l'état d'éveil (Strijkstra *et al.*, 2003 ; Drapeau et Carrier, 2004).

Chez le volontaire sain, la PS est associée à une augmentation de la puissance spectrale dans les rythmes lents δ (2-4 Hz) et θ (4-7 Hz) (Dumont *et al.*, 1999 ; Mander *et al.*, 2010). L'augmentation du rythme δ (2-4 Hz) est principalement observée dans les régions frontales et uniquement sur l'hémisphère gauche (Achermann, Finelli et Borbely, 2001 ; Kattler, Dijk et Borbely, 1994). De plus, l'activité θ est corrélée positivement avec la somnolence subjective (Dumont *et al.*, 1999) et la fatigue subjective (Torsvall et Åkerstedt, 1987 ; Cajochen *et al.*, 1995).

Des modifications dans le rythme α (8-12 Hz) en resting-state ont également été associées à la PS. En condition « yeux fermés », l'activité α diminue avec l'augmentation de niveau de fatigue (Corsi-Cabrera *et al.*, 1996). A l'inverse, en condition « yeux ouverts », l'activité α augmente avec l'augmentation de la fatigue (Torsvall et Åkerstedt, 1987 ; Cajochen *et al.*, 1995).

Lors d'une PS de 24 h, il a été montré en resting-state « yeux fermés » que l'augmentation de puissance dans la bande θ dans les régions frontales et la diminution dans la bande α dans les régions pariétales sont associées à un déclin de la MDT. Ces modifications de puissance spectrale dans le réseau fronto-pariétal reflèteraient l'effort mental produit par les participants pour réussir la tâche cognitive (Smith, McEvoy et Gevins, 2002).

Les effets de la PS sur le fonctionnement neurophysiologique sont encore peu connus. Néanmoins, Babiloni *et al.*, (2013 ; 2014) ont proposé une explication lorsque le sujet est à l'état de repos (resting-state) en condition « yeux fermés (Figure 22). Chez le sujet jeune et sain, le rythme α (8-12 Hz) est dominant à l'état de repos en condition « yeux fermés ». Cette activité renvoie à un phénomène de synchronisation spontanée autour de 10 Hz de réseaux neuronaux régulant l'éveil global du sujet et les états de conscience (Babiloni *et al.*, 2013). Ces réseaux seraient constitués de populations de neurones provenant du cortex cérébral, du thalamus, du cerveau antérieur basal, et du tronc cérébral, incluant des projections glutamatergiques, cholinergiques, dopaminergiques, et

sérotoninergiques des systèmes réticulaires ascendants. Chez le patient Alzheimer, l'amplitude du rythme de repos est réduite (i.e. désynchronisation) et il existe une augmentation de l'amplitude des rythmes EEG pathologiques de basse fréquence δ ($< 4\text{Hz}$) et θ (4-7 Hz). Ce ralentissement de l'activité de repos seraient le résultat d'un « mode de dysconnexion » thalamo-cortical. En resting-state EEG « yeux fermés », la PS produirait un ralentissement réversible de l'activité EEG spontanée du sujet sain qui serait similaire à celui observé chez le patient Alzheimer (dans les mêmes conditions d'enregistrement EEG) (Figure 22) (Babiloni *et al.*, 2014).

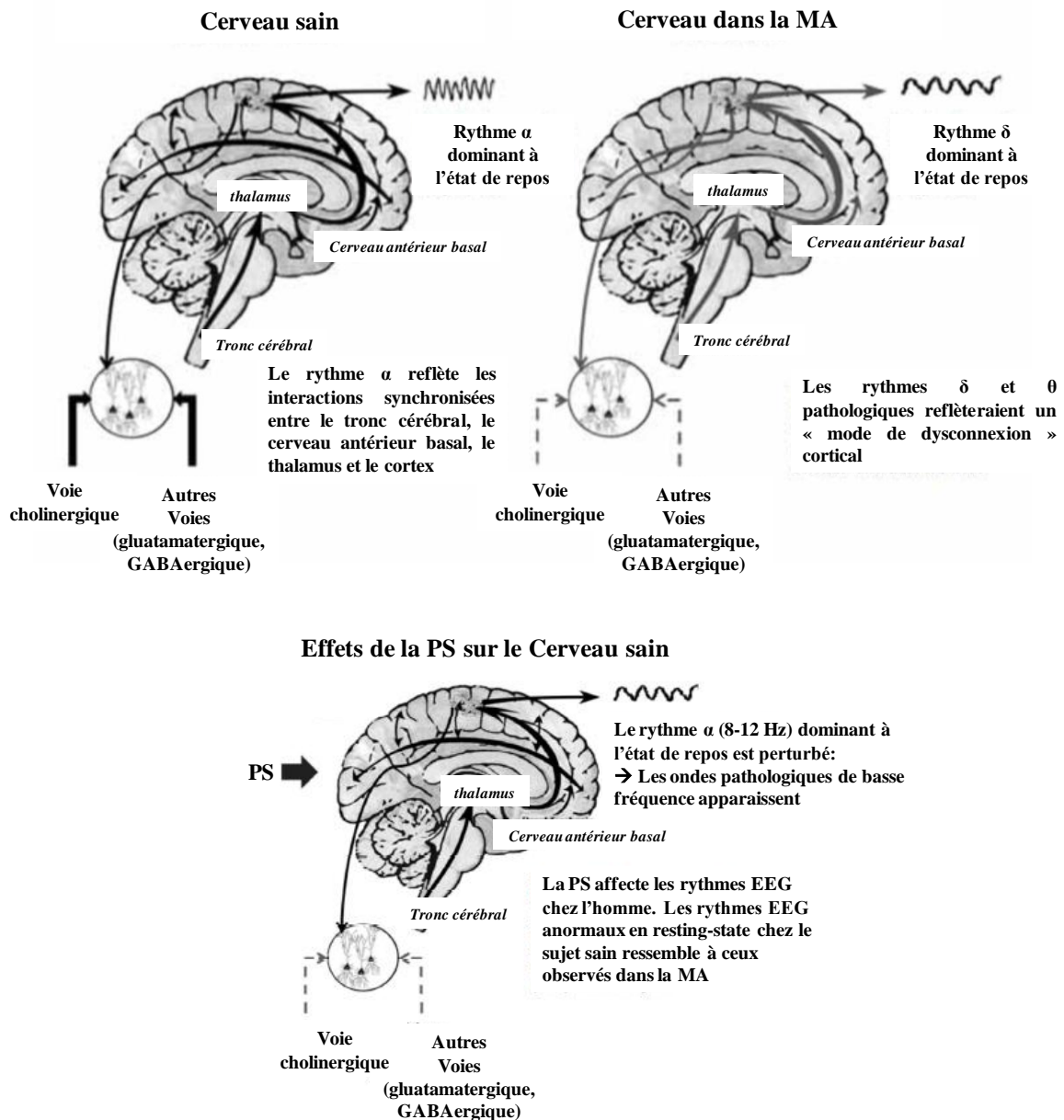


Figure 22 : Proposition d'un modèle de génération des rythmes EEG en resting-state (yeux fermés) dans le cerveau du patient Alzheimer et du sujet sain privé de sommeil

(adaptée de Babiloni *et al.*, 2014)

2.2.2 EN POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

La PS a un effet délétère sur le fonctionnement cognitif et en particulier sur les processus attentionnels. Ces déficits objectivés par les tests cognitifs sont associés à des modifications des PECs. Une augmentation de la latence de l'onde P300 est classiquement associée à la PS (Ray *et al.*, 2012). De plus, lors d'un paradigme oddball à 3 stimuli (cible, standard et distracteur), il a été montré que la PS peut également moduler l'amplitude de l'onde P300. Cet effet est observé sur l'onde P3a (associé à la détection de la nouveauté) qui est moins ample sur les régions frontales chez des sujets jeunes (μ : 21,4 ans) et sains privés de sommeil depuis 36 heures (Gosselin, De Koninck et Campbell, 2005).

Plus récemment une étude a étudié en PEC, les effets d'une PS de 72 heures sur les fonctions exécutives de 13 astronautes (18-30 ans). Lors d'une tâche de type Go-noGo, les auteurs ont trouvé que l'onde P300 liée au stimulus Go est moins ample après la PS (Liu *et al.*, 2015). A l'inverse Qi et al., (2010) ont trouvé qu'une PS de 43 heures diminue l'amplitude de la P300 liée à la condition no-Go chez 40 volontaires sains. Contrairement à l'étude de Liu *et al.*, (2015), les auteurs ont également montré que la PS induit une N200 liée à la condition no-Go moins ample.

Une autre étude utilisant un paradigme oddball a montré que l'amplitude (diminution) et la latence (augmentation) peuvent être modulées lors de la détection du stimulus cible chez des sujets jeunes et sains privés de sommeil depuis 38 heures. Ces résultats sont corrélés à une baisse des performances lors de la réalisation de tests cognitifs mesurant la vigilance et le temps de réaction (Lee, Kim et Suk, 2003). A l'inverse dans une recherche utilisant une tâche odd-ball auditive, seule la latence de l'onde P300 pour le son cible est augmentée chez des volontaires sains privés de sommeil entre 24 et 40 heures. Cette modification est en lien avec un déficit dans une tâche de catégorisation (Zukerman, Goldstein et Babkoff , 2007).

La PS induirait également des effets sur d'autres caractéristiques des PECs. Lee *et al.*, (2004) ont montré qu'une PS de 37 heures chez le volontaire sain provoque non seulement une augmentation de la latence des ondes N200 et P300 mais également une diminution de l'amplitude de l'onde P200. Les effets sur les composantes N200 et P300 sont en lien avec l'augmentation du niveau de somnolence et de fatigue ressentis. En revanche, la diminution de l'amplitude de l'onde P200 est d'avantage en lien avec l'humeur négative, l'anxiété et la fatigue.

A ce jour aucune étude n'a étudié en PEC les effets des traitements actuellement commercialisés de la MA chez des volontaires sains privés de sommeil. En revanche, d'autres médicaments ayant un effet sur la cognition ont été étudiés avec ce type de protocole. Par exemple, les effets du modafinil sur une PS de 24 heures ont été analysés en PEC chez des sujets jeunes (25-30

ans) et sains (Ray *et al.*, 2012). Cette étude a montré que la PS induit, au niveau des réponses comportementales, une diminution du nombre de cibles détectées. L'administration de modafinil en prise unique permet d'augmenter significativement cette performance pour un retour à la ligne de base (*i.e.* avant la PS). De même la PS induit une augmentation de la latence des ondes N100 et P300. Le modafinil provoque également une diminution significative de la latence de ces composantes pour un retour à la ligne de base. Enfin, cette étude n'a pas observé d'effet de la PS ou du modafinil sur la latence des ondes N200 et P200 ou sur l'amplitude des ondes P200 et P300.

En résumé, l'étude des PEC et en particulier de l'onde P300 peut fournir des marqueurs de l'effet d'une PS chez le volontaire sain. La façon dont la PS module les caractéristiques de cette onde est en adéquation avec une diminution de l'efficacité cognitive. L'inversion ou au moins la réduction de ces effets par un médicament ayant un effet sur la cognition, tel que le modafinil, peut également être observée.

Toutefois, aucune étude en PEC n'a encore investigué l'effet des IChEs ou de la memantine sur les troubles cognitifs induits par une PS.

L'induction de troubles cognitifs par le biais d'une PS chez l'animal et chez le volontaire sains durant les phases précoces du développement clinique de nouveaux médicaments de la MA pourrait fournir des mesures additionnelles du fonctionnement cognitif pour tester l'efficacité pharmacologique.

OBJECTIFS

Les traitements pharmacologiques actuellement commercialisés de la MA ont un effet modeste sur le fonctionnement cognitif. De plus, ils présentent une absence d'efficacité à long terme. Il y a donc une nécessité d'en développer de nouveaux qui présentent une meilleure efficacité. Pour cela, il est nécessaire de disposer de bio-marqueurs suffisamment sensibles et spécifiques afin d'identifier précocément l'efficacité d'un nouveau candidat médicament sur le fonctionnement cognitif.

Nous suggérons que l'EEG pourrait fournir des marqueurs permettant de différencier dans un protocole expérimental une condition placebo d'une condition donepezil. Ainsi, une première étude (**étude I**) a pour objectif d'identifier des marqueurs EEG dynamiques de l'effet du donepezil chez le volontaire jeune et sain. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser deux tâches attentionnelles oddball (auditive et visuelle) qui sont classiquement employées pour l'étude des processus neuronaux dynamiques impliqués dans les fonctions cognitives (Sutoh *et al.*, 2000 ; Yordanova *et al.*, 2001 ; Höller *et al.*, 2013). Afin d'identifier des effets subtils liés à l'intervention pharmacologique, nous avons utilisé deux méthodes EEG issues de l'analyse temps-fréquence : l'ERSP et l'ITC. Ces deux méthodes sont connues pour mettre en évidence des modifications subtiles de l'activité électrique corticale chez des sujets sains jeunes (Ko *et al.*, 2012) et âgés (Güntekin *et al.*, 2013) durant un paradigme oddball. En effet, certains changements dans l'activité induite du signal EEG (*i.e.* analyses temps-fréquence) peuvent fournir des informations importantes sur les processus cognitifs (Makeig *et al.*, 2004) qui ne peuvent pas être extraites par simple moyennage voltage-temps (*i.e.* analyses de la latence et de l'amplitude) (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

Nous émettons alors l'hypothèse que contrairement aux analyses évoquées (i.e. latence et amplitude), les analyses temps-fréquence (i.e. ERSP et ITC) durant un paradigme oddball fourniraient des marqueurs EEG dynamiques sensibles et potentiellement spécifiques à l'effet du donepezil chez le participant jeune sain.

Par ailleurs, nous suggérons que l'EEG peut être un outil suffisamment adapté pour identifier des marqueurs de troubles cognitifs. Une seconde étude (**étude II**) a pour objectifs d'identifier chez des volontaires adultes jeunes et sains : (i) des marqueurs EEG de troubles cognitifs induits par une PS totale de 24 heures (durée propice à l'émergence de troubles cognitifs, Chuah *et al.*, 2009) ; (ii) des marqueurs EEG de l'effet du modafinil, en prise unique sur cette PS. Comme pour l'étude I, nous utiliserons une tâche oddball (auditive) et les mêmes méthodes d'analyse temps-fréquence (*i.e.* ERSP et ITC).

Nous émettons l'hypothèse que les composantes des PECs seraient modulées par la PS et par l'administration du modafinil durant la tâche oddball. De plus, les analyses temps-fréquence (i.e. ERSP et ITC) fourniraient des marqueurs dynamiques sensibles et potentiellement spécifiques à l'effet du modafinil et de la PS chez le volontaire jeune sain.

**METHODOLOGIE,
RESULTATS ET DISCUSSION
DE L'ETUDE I**

CHAPITRE I

METHODOLOGIE DE L'ETUDE I

1. PARTICIPANTS ET PROCEDURE DE L'ETUDE

1.1 PARTICIPANTS

L'étude I est multicentrique et a impliqué trois centres en France : Lille, Marseille et Toulouse. 30 participants, jeunes et sains, âgés entre 19 et 30 ans (âge moyen $24,6 \pm 3,1$) ont été inclus dans cette étude (12 à Lille, 8 à Marseille et 10 à Toulouse). Chaque participant a reçu 1000 euros pour sa participation à l'ensemble du protocole. Les critères d'inclusion et de non inclusion de cette étude sont présentés ci-dessous.

Les critères d'inclusion étaient :

- ✓ Sujets masculins
- ✓ Agés entre 18 et 30 ans
- ✓ Droitiers (échelle de latéralité d'Edinburgh)
- ✓ Non-fumeurs
- ✓ Absence de traitement pharmacologique chronique ou de drogue psycho-active
- ✓ Parler le français et être en mesure de comprendre les instructions des tests
- ✓ Signature du formulaire de consentement éclairé
- ✓ Aptitudes auditives et visuelles normales
- ✓ Electrocardiogramme normal
- ✓ Bilan sanguin normal

Les critères de non inclusion étaient :

- × Contre-indication à l'un des agents pharmacologiques utilisés dans l'étude
- × Antécédents neurologiques (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, ...)
- × Déficit cognitif (Montreal Cognitive Assessment (MoCA) < 26)
- × Plainte cognitive rapportée par le sujet (Mac Nair scale > 15)
- × Lésion cérébrale (critère attesté par la réalisation d'une IRM structurale)
- × Activité électrique cérébrale anormale (critère attesté par la réalisation d'un EEG standard)
- × Antécédents familiaux d'apparition précoce de démence
- × Antécédents familiaux de maladies neurologiques ou mentales sévères ou chroniques (parents au premier degré)
- × Antécédents médicaux ou chirurgicaux majeurs
- × Maladie chronique
- × Facteurs de risques métaboliques ou vasculaires
- × Antécédents psychiatriques ou addiction (Mini-International Neuropsychiatric Interview)
- × Claustrophobie ou contre-indication à l'IRM
- × Sujet sous tutelle
- × Sujet non couvert par la sécurité sociale
- × Participation à un autre essai clinique

Le tableau 4 présenté ci-dessous détaille les caractéristiques des participants.

N = 30	Moyenne	Écart-type	Etendue
Age (années)	24,6	3,1	19 - 30
Education (années)	15,7	2,2	11 - 20
Latéralité (échelle d'Edimburgh)	94,3	8,9	80 - 100
Efficienc e cognitive globale (MoCA)	29,3	0,8	27 - 30

Tableau 4 : Caractéristiques des participants de l'étude I

Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Elle a également respecté les recommandations de pratique clinique, la Déclaration d'Helsinki, et la législation locale.

1.2 PROCEDURE

L'étude a été réalisée selon une procédure en double aveugle, randomisée et en cross-over. Suite à l'inclusion, les 30 participants ont été divisés aléatoirement en deux groupes (15 dans chaque groupe). Un groupe s'est vu administrer un placebo en première session et le donepezil (5 mg/jour) en seconde session et vice versa pour le second groupe. Le donepezil et le placebo ont été administrés oralement chaque matin sur une période de 15 jours. Durant les sessions, chaque participant a également reçu du domperidone (3*20 mg/jour) pour palier les effets secondaires digestifs du donepezil (vomissement, nausées). Les deux sessions ont été séparées par une période de *wash-out* d'un mois en raison de la durée de demi-vie du donepezil (70 heures (Noetzli et Eap, 2013)).

A la fin de chaque session (jour 14 ou 15), un enregistrement EEG, une évaluation cognitive et des examens de neuro-imagerie (IRM, IRMf et TEP-FDG) ont été effectués chez tous les participants. A noter que nous ne présenterons pas les données issues de la neuro-imagerie dans ce travail.

Un schéma est présenté ci-après afin de mieux comprendre la procédure utilisée.

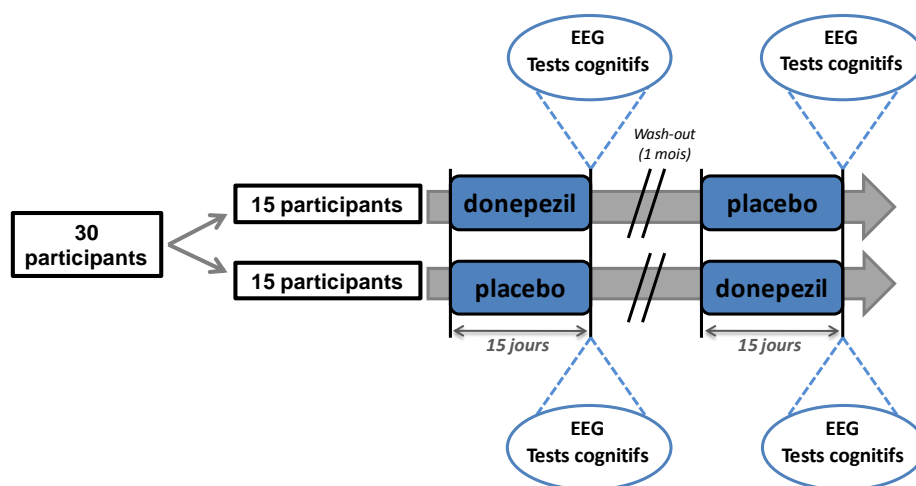


Figure 23 : Procédure expérimentale de l'étude 1

2. TACHES EXPERIMENTALES

2.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

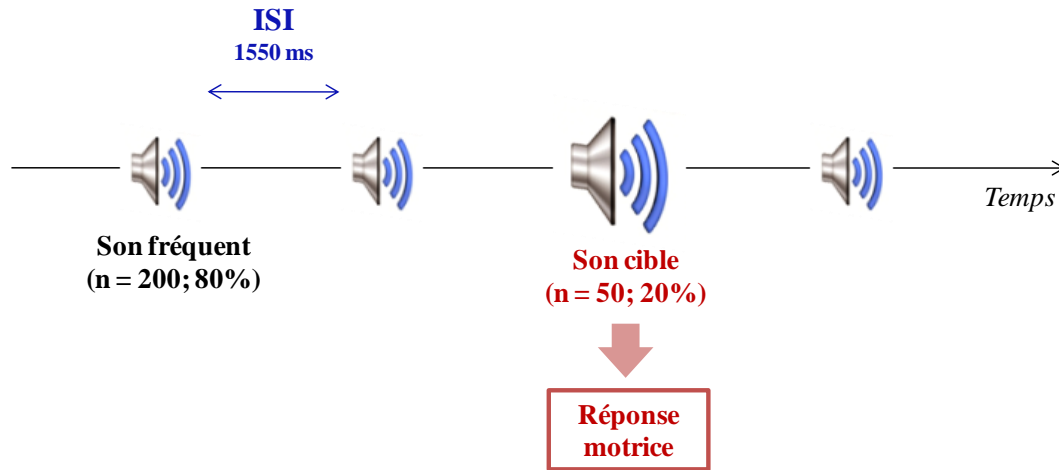
2.1.1 PRESENTATION DE LA TACHE

Il s'agit d'une tâche oddball auditive incluant deux types de stimuli : des sons fréquents (son grave : 500 Hz) et des sons cibles (son aigu : 1000 Hz). La tâche se divise en deux blocs comportant chacun 200 stimuli fréquents (80 %) et 50 stimuli rares (20 %). Chaque stimulus est présenté dans un ordre semi-randomisé pendant 50 millisecondes avec un intervalle inter-stimuli (ISI) fixe de 1550 millisecondes.

2.1.2 DEROULEMENT DE LA TACHE

Le participant est confortablement installé dans un fauteuil et les sons sont présentés de manière binaurale au moyen d'un casque audio. Il a pour consigne de presser un bouton avec son index immédiatement après l'apparition d'un stimulus cible. Lors du premier bloc, le participant utilise son index droit (*i.e.* main dominante) pour répondre. Dans le second bloc, il utilise son index gauche. Ces deux blocs sont contrebalancés d'un participant à l'autre. Chaque bloc dure approximativement sept minutes avec une pause de 90 secondes entre les deux.

Un schéma est présenté ci-après afin de mieux comprendre la tâche oddball auditive utilisée.



Ce paradigme consiste en la détection de sons cibles parmi une série de sons fréquents.

Le schéma illustre le déroulement de la tâche pour un seul bloc

ISI : intervalle inter-stimuli ; ms : millisecondes

Figure 24 : Paradigme oddball auditif à 2 stimuli

2.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

2.2.1 PRESENTATION DE LA TACHE

Il s'agit d'un paradigme oddball visuel incluant trois types de stimuli (formes géométriques) :

- des fréquents (cercles bleus ; diamètre : 33 millimètres),
- des cibles (cercles bleus ; diamètre : 40 millimètres)
- et des distracteurs (carrés multicolores ; 35 millimètres de côté).

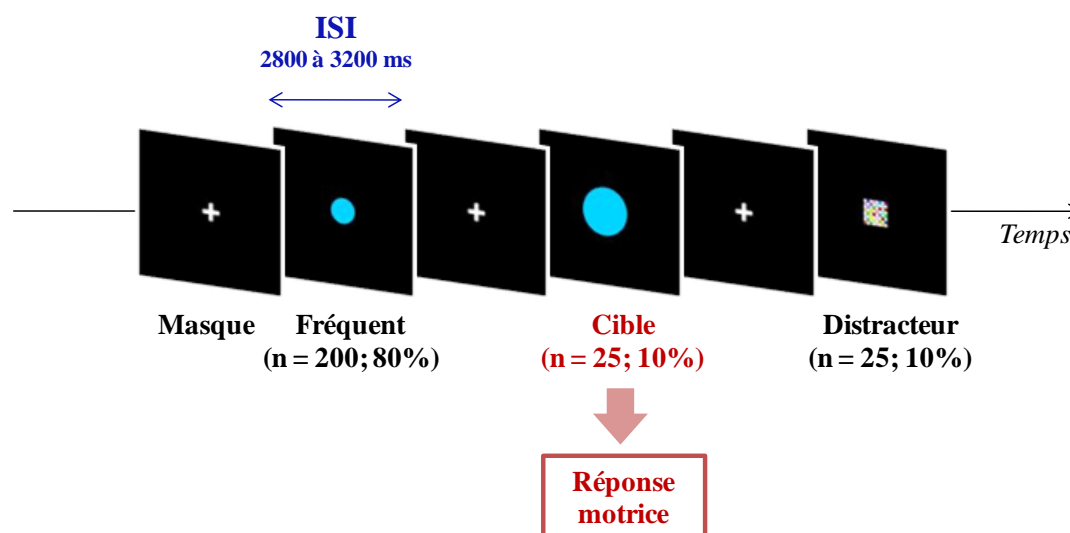
La tâche se divise en deux blocs comportant chacun 200 stimuli fréquents (80 %), 25 stimuli rares (10 %) et 25 stimuli distracteurs (10 %). Chaque stimulus est présenté dans un ordre semi-randomisé pendant 75 millisecondes avec un intervalle inter-stimuli variant entre 2800 et 3200 millisecondes. Entre deux stimuli, une croix de fixation (masque) est présentée au centre de l'écran. Aucune information a priori n'est donnée au participant concernant la présence de stimuli distracteurs.

2.2.2 DEROULEMENT DE LA TACHE

Le participant est assis confortablement dans un fauteuil en face d'un écran (17 pouces) situé à une distance de 150 centimètres. Il a pour consigne de fixer l'écran et de presser un bouton avec son

index immédiatement après l'apparition d'un stimulus cible. Lors du premier bloc, le participant utilise son index droit (*i.e.* main dominante) pour répondre. Dans le second bloc, il utilise son index gauche. Ces deux blocs sont contrebalancés d'un participant à l'autre. Chaque bloc dure approximativement 12 minutes avec une pause de deux minutes entre les deux.

Un schéma est présenté ci-dessous afin de mieux comprendre le paradigme oddball visuel utilisé.



Ce paradigme consiste en la détection de cercles cibles parmi une série de cercles fréquents et de carrés multicolores distracteurs.

Le schéma illustre le déroulement de la tâche pour un seul bloc.

ISI : intervalle inter-stimuli ; ms : millisecondes

Figure 25 : Paradigme oddball visuel à 3 stimuli

3. ACQUISITION DES SIGNAUX EEG

L'électroencéphalogramme a été enregistré au moyen de 58 électrodes⁵ placées sur un casque selon le système standard international 10/10 (Oostenveld et Praamstra, 2001), avec une électrode de référence placée sur la pommette gauche des participants. L'ensemble de ces électrodes est représenté sur la figure 26. Le positionnement du casque a été guidé par des points de repères : électrode Cz, nasion, inion, et deux points préauriculaires. L'impédance des électrodes a été maintenue inférieure à 10 kΩ.

⁵ Lille, Marseille et Toulouse ont enregistré les données EEG respectivement en 128, 64 et 64 électrodes. Toutefois, lors du regroupement des données des trois centres pour les analyses de groupes, seules 58 électrodes étaient communes.

Nous avons utilisé le logiciel *Brain Vision Recorder* (version 1.20.0701, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne) pour l'acquisition des données EEG. Les signaux ont été recueillis avec un filtre bande-passante analogue paramétré entre 0,1 et 100 Hz et numérisés avec une fréquence d'échantillonnage de 500 Hz. Les mouvements oculaires horizontaux et verticaux ont également été enregistrés avec quatre électrodes (montage bipolaire) afin de les supprimer lors de l'étape de pré-traitement des données.

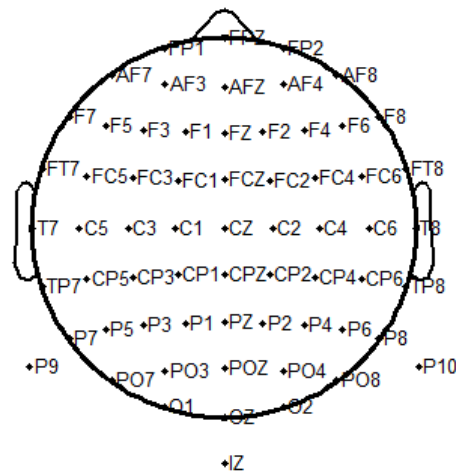


Figure 26 : EEG 58 voies selon le système 10/10

4. PRE-TRAITEMENTS DES SIGNAUX EEG

4.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

Le logiciel *Brain Vision Analyzer* (version 2.0.4, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne) a été utilisé afin de pré-traiter l'ensemble des données EEG de cette tâche. Les signaux ont tout d'abord été re-référencés avec une référence en oreilles liées (M1-M2). Puis ces signaux ont été filtrés avec un filtre Notch (50 Hz) afin de supprimer le bruit résiduel. Les artéfacts oculaires ont ensuite été semi-automatiquement détectés et corrigés dans les époques EEG selon la méthode de Gratton et Coles (Gratton, Coles et Donchin, 1983).

Dans les deux conditions (*i.e.* donepezil et placebo), pour chaque participant (*i.e.* 30) et électrodes (*i.e.* 58), les signaux EEG ont été segmentés 450 ms avant et 1300 ms après l'apparition du stimulus. Cette segmentation a été réalisée en fonction du type de stimulus (*i.e.* « fréquent » et « cible ») et de la latéralité de la réponse motrice (*i.e.* droite, gauche et droite + gauche).

Au total quatre types de segmentation ont été réalisées pour chaque condition, participant et électrode :

- Segmentation « fréquent »
- Segmentation « cible droite »
- Segmentation « cible gauche »
- Segmentation « cible droite + gauche ».

Ensuite, pour chacune de ces segmentations, une inspection visuelle semi-automatisée a été réalisée afin de rejeter les époques contenant des artefacts et celles non liées à une réponse comportementale correcte (*i.e.* faux positifs pour les stimuli fréquents et omissions pour les stimuli cibles). Sur la base de cette procédure, six participants ont été exclus de l'analyse en raison d'un nombre trop faible d'époques valides (*i.e.* moins de 25) pour le stimulus cible.

Les analyses sur les époques EEG qui ont suivi le pré-traitement ont donc été effectuées sur 24 participants au lieu des 30 initiaux. Toutes ces analyses ont été réalisées avec le logiciel MATLAB® (version R2010a, MathWorks, Natick, MA, Etats-Unis).

4.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

Le logiciel *Brain Vision Analyzer* (version 2.0.4, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne) a été utilisé afin de pré-traiter l'ensemble des données EEG de cette tâche. Les signaux ont tout d'abord été re-référencés avec une référence en oreilles liées (M1-M2). Ensuite, ces signaux ont été filtrés avec un filtre Notch (50 Hz) afin de supprimer le bruit résiduel. Les artefacts oculaires ont ensuite été semi-automatiquement détectés et corrigés dans les époques EEG selon la méthode de Gratton et Coles (Gratton, Coles et Donchin, 1983).

Dans les deux conditions (*i.e.* donepezil et placebo) et pour chaque participant (*i.e.* 30), les signaux EEG de toutes les électrodes (*i.e.* 58) ont été segmentés 500 ms avant et 2000 ms après l'apparition du stimulus. Cette segmentation a été réalisée en fonction du type de stimulus (*i.e.* « fréquent », « cible » et « distracteur ») et de la latéralité de la réponse motrice (*i.e.* « droite », « gauche » et « droite + gauche »).

Au total cinq types de segmentation ont été réalisées pour chaque condition :

- Segmentation « fréquent »
- Segmentation « cible droite »
- Segmentation « cible gauche »
- Segmentation « cible droite + gauche »
- Segmentation « distracteur »

Ensuite, pour chacune de ces segmentations, une inspection visuelle semi-automatisée a été réalisée afin de rejeter les époques contenant des artefacts et celles non liées à une réponse comportementale correcte (*i.e.* faux positifs pour les stimuli fréquents ou distracteurs et omissions pour les stimuli cibles). Sur la base de cette procédure, neuf participants ont été exclus de l'analyse en raison d'un trop faible nombre d'époques valides (*i.e.* moins de 20) pour les stimuli cibles et distracteurs.

Les analyses sur les époques EEG qui ont suivi le pré-traitement ont donc été effectuées sur 21 participants au lieu des 30 initiaux. Toutes ces analyses ont été réalisées avec le logiciel MATLAB® (version R2010a, MathWorks, Natick, MA, USA).

5. ANALYSES DES SIGNAUX EEG

5.1 TRANSFORMATION DES SIGNAUX EEG EN CURRENT SOURCE DENSITY

Les transformations en *current source density* (CSD) permettent d'améliorer la résolution spatiale des signaux EEG de surface, ce qui donne des topographies de scalp plus détaillées (Tenke *et al.*, 1998). De plus, les mesures CSD-EEG sont indépendantes de la référence d'enregistrement (Kayser *et al.*, 2010, 2014) et elles permettent de réduire l'impact de la conduction du volume cérébral sur les résultats (Hjorth, 1975 ; Babiloni *et al.*, 2001 ; Kayser et Tenke, 2006).

Dans cette étude, les transformations CSD-EEG ont été calculées en utilisant la méthode « *spherical spline Laplacian* » développée par Perrin *et al.* (1989), avec les mêmes paramètres (50 itérations ; $m = 4$; $\lambda = 10^{-5}$). Ces estimations ont été réalisées à chaque électrode dans une sphère unitaire (rayon $r = 1.0$). Les valeurs ont ensuite été exprimées en opérateur Laplacien ($\mu\text{V} / \text{cm}^2$) sur la base d'un rayon de tête plus réaliste (10 cm).

Dans les deux tâches attentionnelles et pour chaque condition, participant et électrode, les transformations CSD-EEG ont été effectuées sur les différentes époques EEG (non moyennées) issues des segmentations précédemment citées (*cf.* paragraphes 4.1 et 4.2).

5.2 ANALYSE DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

5.2.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

Les époques CSD-EEG ont été moyennées pour les quatre types de segmentation (*cf.* paragraphes 4.1) et pour chaque condition (*i.e.* donepezil et placebo), participant et électrode, de façon à obtenir les PECs. Des corrections de ligne de base ont ensuite été appliquées entre -150 ms et -50 ms par rapport à l'apparition du stimulus.

L'onde CSD-P300 a été identifiée comme la plus grande déflexion positive entre 250 ms et 450 ms après l'apparition du stimulus (Comerchero et Polich, 1999). Pour chaque condition et participant, le pic d'amplitude et la latence de la CSD-P300 (dans l'intervalle 250-450 ms) ont été calculés pour les stimuli « fréquent » et « cible » (« cible droite », « cible gauche », « cible droite + gauche ») aux électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz).

5.2.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

Les époques CSD-EEG ont été moyennées pour les cinq types de segmentation (*cf.* paragraphes 4.2) et pour chaque condition (*i.e.* donepezil et placebo), participant et électrode, de façon à obtenir les PECs. Des corrections de ligne de base ont ensuite été appliquées entre -500 ms et -50 ms par rapport à l'apparition du stimulus.

L'onde CSD-P300 a été identifiée comme la plus grande déflexion positive entre 350 ms et 600 ms après l'apparition du stimulus (Comerchero et Polich, 1999). Pour les deux types de condition (*i.e.* donepezil et placebo) et pour chaque participant, le pic d'amplitude et la latence de la CSD-P300 (dans l'intervalle 350-600 ms) ont été calculés pour les stimuli « fréquent », « cible » (« cible droite », « cible gauche », « cible droite + gauche ») et « distracteurs » aux électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz).

5.3 ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

Les variations temps-fréquence des époques CSD-EEG induites par les tâches attentionnelles ont été évaluées avec l'ERSP et l'ITC (Delorme et Makeig, 2004).

5.3.1 ERSP

L'ERSP est une mesure moyennée des modifications dynamiques de la puissance spectrale EEG entre les essais à une fréquence et à un temps donnés, pour un stimulus spécifique. Cette mesure de puissance en réponse à la stimulation est normalisée par rapport à l'activité de la ligne de base (*i.e.* avant la stimulation).

En d'autres termes, l'ERSP permet de suivre les ERD et ERS dans l'activité spectrale EEG. Pour rappel, une ERD correspond à une atténuation voire un blocage des composantes rythmiques EEG dans une bande de fréquence donnée en lien avec un événement. Elle reflète un état d'activation corticale (Steriade et Llinás, 1988). A l'inverse une ERS correspond à une augmentation des composantes rythmiques EEG en lien avec un événement pour une bande de fréquence donnée et est associée à un état d'inactivation corticale (Pfurtscheller, 1992).

Mathématiquement, l'ERSP est calculée comme ci-dessous :

$$\text{ERSP}(f, t) = 20 \log \frac{\sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|}{\sum_{t \in \text{baseline}} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|}$$

où n est le nombre d'essais et $F_k(f, t)$ est l'estimation spectrale de l'essai k à la fréquence f et au temps t .

5.3.2 ITC

L'ITC évalue le niveau de calage de phase entre les différents essais à un temps et à une fréquence donnés en réponse à un stimulus. Elle quantifie dans quelle mesure la valeur de phase post-stimulus reste constante d'un essai à l'autre. Une ITC élevée reflètera donc une certaine stabilité dans les processus dynamiques neuronaux impliqués dans le traitement de chaque essai pour un stimulus donné (Tallon-Baudry *et al.*, 1996 ; Makeig *et al.*, 2004).

Mathématiquement, l'ITC est calculée comme ci-dessous :

$$\text{ITC}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|}$$

où n est le nombre d'essais et $F_k(f, t)$ est l'estimation spectrale de l'essai k à la fréquence f et au temps t .

Les valeurs d'ITC s'expriment de 0 (distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

5.3.3 CARACTERISTIQUES DES ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

L'ensemble des analyses ERSP et ITC a été réalisé avec le logiciel MATLAB® (version R2010a, MathWorks, Natick, MA, USA) en utilisant (i) des équations développées par notre laboratoire et (ii) certaines des fonctions de base fournies par la toolbox EEGLAB (version 12.0.0.0b; Delorme et Makeig, 2004).

Pour rappel, les activités évoquées sont calées en temps et en phase par rapport à l'apparition du stimulus ; en revanche les activités induites sont calées en temps mais pas en phase (Klimesch, 1999 ; Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999 ; Tallon-Baudry et Bertrand, 1999). L'ERSP permet de détecter les ERS et ERD dans le spectre EEG en réponse à un stimulus. De plus, l'ITC permet de suivre les valeurs de calages de phases des signaux EEG au cours des différents essais en réponse à un stimulus. En d'autres termes, une valeur ITC élevée reflétera le PEC dans le domaine temps-fréquence.

Par conséquent, à un temps et une fréquence donnés, la présence à la fois d'une activité ERSP et d'une activité ITC reflétera une activité évoquée. A l'inverse, la présence d'une activité ERSP avec une activité ITC proche de 0 reflétera une activité induite.

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi de ne pas supprimer les PECs des époques EEG lors des analyses ERSP et ITC afin de pouvoir étudier non seulement les activités induites mais également les activités évoquées dans le domaine temps-fréquence.

5.3.3.a Tâche attentionnelle auditive

L'ERSP et l'ITC ont été calculées pour les quatre types de segmentation (*cf.* paragraphes 4.1) pour chaque participant, condition, électrode, et époque CSD-EEG. Comme pour l'analyse des PECs, ces données ont ensuite été moyennées.

L'ERSP et l'ITC ont été analysées à 150 échantillons de temps (de -150 ms à 1300 ms) et à 29 fréquences (de 2 à 14 Hz par incrément de 1 Hz et de 15 à 45 Hz par incrément de 2 Hz). Ainsi, des matrices temps-fréquence (150 par 29) ERSP et ITC ont été obtenues.

Ces deux paramètres ont été calculés avec la décomposition en ondelettes de Morlet (*zero-padding ratio* : 4 ; 150 échantillon de temps) en utilisant 2,5 cycles à la plus basse fréquence et 22,5 à la plus haute. Ensuite pour les analyses ERSP, une période de référence a été prise entre -150 ms et -50 millisecondes avant l'apparition du stimulus afin d'obtenir des mesures normalisées.

5.3.3.a Tâche attentionnelle visuelle

L'ERSP et l'ITC ont été calculées pour les cinq types de segmentations (*cf.* paragraphes 4.2) pour chaque participant, condition, électrode et époque CSD-EEG. Comme pour l'analyse des PECs, ces données ont ensuite été moyennées.

Ces deux paramètres ont été analysés à 29 fréquences spectrales (de 2 à 14 Hz par incrément de 1 Hz et de 15 à 45 Hz par incrément de 2 Hz) et à 150 échantillon de temps (de -500 ms à 2000 ms). Ainsi, des matrices temps-fréquence (150 par 29) ERSP et ITC ont été obtenues.

L'ERSP et l'ITC ont été calculées avec la décomposition en ondelettes de Morlet (*zero-padding ratio* : 4 ; 150 échantillon de temps) en utilisant deux cycles à la plus basse fréquence et 22,5 à la plus haute. Ensuite pour les analyses ERSP, une période de référence a été prise entre -500 ms et -50 ms avant l'apparition du stimulus afin d'obtenir des mesures normalisées.

6. EVALUATION COGNITIVE

Lors de la phase de screening l'efficacité cognitive globale des participants est évaluée avec la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) afin de vérifier qu'ils ne présentent pas de déficit cognitif (si score < 26) (Tableau 4).

Ensuite l'efficacité cognitive globale a été réévaluée au cours des sessions avec l'ADAS-cog. Cette évaluation a été complétée avec deux batteries neuropsychologiques : la CANTAB (batterie informatisée) et la batterie modifiée *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI).

Huit items de la CANTAB ont été proposés:

- *Motor screening* (MOT)
- *Delayed Matching to Sample* (DMS)
- *Paired Associates Learning* (PAL)
- *Pattern Recognition Memory* (PRM)
- *Spatial Recognition Memory* (SRM)
- *Spatial Working Memory* (SWM)
- *Reaction Time* (RTI)
- *Rapid Visual Information Processing* (RVP)

Concernant l'ADNI, les tests suivants ont été proposés :

- *Memory Rey Auditory Verbal Learning*
- Mémoire logique de la WAIS-R
- Fluences verbales (phonologiques, sémantiques et écrites)
- Empan de chiffres de la WAIS-III
- Test des codes de la WAIS-III
- *Trail Making Test* (A et B)
- Test de Stroop

Le tableau 5 détaille les différentes caractéristiques des tests neuropsychologiques utilisés dans l'étude 1.

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
MoCA	Efficience cognitive globale	<ul style="list-style-type: none"> - Aptitudes visuo-spatiales - Fonctions exécutives - Mémoire - Attention - Langage - Capacités d'abstraction - Orientation 	<p>Temps d'administration : 15 min</p> <p>Score total sur 30 : Visuospatial/exécutive (/5) ; Attention (/6) ; Langage (/6) ; Abstraction (/2) ; Mémoire (/5) ; Orientation (/6)</p> <p>Utilisée lors de la phase de screening de l'étude 1 comme critère de non-inclusion des participants (si MoCA < 26/30)</p>
ADAS-Cog	Efficience cognitive globale	<p>Mémoire et apprentissage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rappel de mots (immédiat et différé) - Reconnaissance de mots - Rappel de consignes <p>Attention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test de barrage (chiffres) <p>Orientation (temporelle et spatiale)</p> <p>Langage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dénomination (objets et doigts de la main) - Exécution d'ordres - Intelligibilité du langage parlé - Manque du mot - Compréhension <p>Praxies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Constructives - Idéatoires 	<p>Temps d'administration : environ 20 min</p> <p>Score total sur 70 : Mémoire et apprentissage (/35) ; Langage (/25) ; Praxie (/10)</p> <p>L'ADAS-Cog est très utilisée pour l'évaluation cognitive dans les essais cliniques de la MA (Rosen, Mohs et Davis, 1984).</p> <p>Au plus le score global est faible au plus le fonctionnement cognitif global est efficient.</p> <p>Généralement, une différence de quatre points au score de l'ADAS-Cog entre un groupe traité et un groupe placebo est considérée comme suffisante pour indiquer un bénéfice clinique d'une molécule donnée sur le fonctionnement cognitif.</p>
Mémoire logique (MEM-R)	Mémoire épisodique verbale	<p>(1) Rappel immédiat d'une brève histoire</p> <p>(2) Rappel différé de cette histoire (après 20 min)</p>	<p>Temps d'administration : 5 min</p> <p>VD : nombre d'éléments rappelés</p>

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
<p><i>Memory Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)</i></p>	<p>Mémoire épisodique verbale</p>	<p>(1) Apprentissage d'une liste 15 mots (5 essais) (rappel immédiat) (2) Liste interférente (un seul rappel) (3) Rappel des mots de la première liste (4) Rappel différé des mots de la première liste (30 min) (5) Reconnaissance différée des mots de la première liste</p>	<p>Temps d'administration : 15 min</p> <p>VD : nombre de mots rappelés en rappel immédiat et différé, nombre d'intrusions (liste interférente), nombre de répétitions et nombre de mots reconnus</p>
<p><i>Paired Associates Learning (PAL)</i></p>	<p>Mémoire associative visuo-spatiale</p> <p>Capacités d'apprentissage</p>	<p>Des boîtes affichées sur un écran s'ouvrent dans un ordre aléatoire. Une ou plusieurs d'entre elles contiennent un motif.</p> <p>Les motifs sont ensuite affichés au centre de l'écran (un à la fois). Le participant doit toucher la boîte dans laquelle se trouvait initialement le motif.</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>Comprend cinq versions parallèles pour les évaluations répétées.</p> <p>Sensibilité aux atteintes mnésiques dans la MA.</p> <p>VD : Mesure 21 paramètres dont le nombre d'erreurs, le nombre d'essais nécessaires pour localiser le(s) motif(s), le score de mémoire et le nombre d'étapes complétées.</p> <p>VI : Le niveau de difficulté augmente au cours du test (de 1 jusqu'à 8 motif à rappeler au cours d'un essai).</p>
<p><i>Pattern Recognition Memory (PRM)</i></p>	<p>Mémoire visuo-spatiale (reconnaissance)</p>	<p>(1) 12 motifs visuels non-verbalisables sont présentés successivement au centre de l'écran. (2) Reconnaissance immédiate : le sujet doit choisir entre un pattern qui figure parmi les 12 et un nouveau. Dans cette phase, les motifs sont présentés dans l'ordre inverse par rapport à l'ordre initial de présentation. (3) 12 nouveaux motifs sont présentés. (4) Reconnaissance immédiate ou différée (après 20 min) de (3).</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>Comprend quatre versions parallèles pour les évaluations répétées</p> <p>Souvent utilisé en combinaison avec le SRM pour entraîner le participant avant le PAL. Ces trois tests (i.e. SRM, PRM et PAL) permettent de préciser la nature du déficit cognitif.</p> <p>VD : Nombre et pourcentage d'essais corrects (en reconnaissance immédiate ou différée), latence de réponse (en reconnaissance immédiate ou différée).</p>

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
Delayed Matching to Sample (DMS)	<p>Mémoire à court terme visuo-spatiale</p> <p>Capacité de reconnaissance</p>	<p>Le participant doit choisir (choix forcé) parmi 4 patterns visuels non verbalisable celui qui correspond à un modèle vu précédemment (rappel immédiat).</p> <p>Le délai entre la fin de la présentation des patterns et la présentation des quatre choix peut être de 0 sec (immédiat), 4 sec ou 12 sec.</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>Comprend cinq versions parallèles pour les évaluations répétées.</p> <p>Sensibilité aux atteintes du lobe temporal et dans une moindre mesure à celles touchant le lobe frontal.</p> <p>VD : Mesure 19 paramètres dont la latence de réponse, le nombre de réponses correctes, la probabilité de faire une erreur après une réponse correcte ou incorrecte.</p>
Spatial Recognition Memory (SRM)	<p>Mémoire à court terme visuo-spatiale</p> <p>Capacité de reconnaissance</p>	<p>Paradigme à deux choix forcé.</p> <p>(1) Cinq carrés blancs apparaissent successivement à différents endroits de l'écran.</p> <p>(2) Phase de reconnaissance : le sujet voit une série de cinq paires de carrés (dont un au bon endroit) et doit choisir celui qui a exactement la même localisation que l'un des carrés cibles.</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>Comprend quatre versions parallèles pour les évaluations répétées.</p> <p>Souvent utilisé en combinaison avec le PRM avant l'administration du PAL. Comme pour le PRM, les emplacements sont testés dans le sens inverse de l'ordre de présentation. Ce sous-test est répété trois fois, chaque fois avec cinq nouveaux emplacements.</p> <p>VD : Nombre et pourcentage d'essais corrects, latence de réponse</p>
Trail Making Test (TMT)	<p>Fonctions exécutives (flexibilité mentale, vitesse de traitement)</p>	<p>Partie A : Relier des chiffres de 1 à 25 dans l'ordre croissant.</p> <p>Partie B : Relier des chiffres (1 à 13) dans l'ordre croissant et des lettres (A à L) dans l'ordre alphabétique en alternant entre un chiffre et une lettre (ex : 1-A ; 2-B ;...)</p>	<p>Temps d'administration : 5 min</p> <p>VD : temps mis pour remplir la partie A (150 secondes maximum) et la partie B (300 sec maximum). Le test est arrêté si le temps maximum est atteint. Le nombre d'erreur (parties A et B) et l'index de flexibilité (temps partie B - temps partie A)</p> <p>VI : complexité de la tâche (partie A vs. partie B)</p>

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
Fluences verbales	Fonctions exécutives (initiation verbale) Langage (production)	<p>Fluences phonologiques : Donner oralement le plus de mots possible commençant par une lettre de l'alphabet (en 2 min) (P, L, R ou V).</p> <p>Fluences sémantiques : Donner oralement le plus de mots possible correspondant à une catégorie sémantique « animaux » ou « fruits » (en 1 min).</p> <p>Fluences écrites : Ecrire le plus de mots possible commençant par une lettre donnée (S) (5 min).</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>VD : nombre total de mots produits, nombre de répétitions, nombre de regroupements (sémantiques, phonologiques), nombre de changements d'un regroupement à un autre, nombre d'erreurs</p> <p>VI : le type de fluences (les fluences phonologiques sont plus compliquées que les fluences sémantiques)</p>
Test de Stroop (version Bohnen)	Fonctions exécutives (capacité d'inhibition mentale, flexibilité mentale)	<p>Quatre planches de 100 éléments chacune</p> <p>(1) Lecture de noms de couleur écrit en noir (rouge, vert, bleu, jaune).</p> <p>(2) Dénomination de rectangles de couleur (rouge, vert, bleu, jaune).</p> <p>(3) Situation d'interférence : nommer la couleur de l'encre dans laquelle est écrit le nom des couleurs (ex : bleu pour rouge, jaune pour vert, vert pour bleu et rouge pour jaune).</p> <p>(4) Flexibilité : même consigne qu'en (3) mais lecture de la couleur pour certains mots encadrés.</p>	<p>Temps d'administration : 10 min</p> <p>VD : vitesse de lecture des planches, nombre d'erreurs, index d'inhibition (temps (3) - temps (2)), index de flexibilité mentale (temps (4) - temps (2)).</p> <p>VI : complexité de la tâche (planches 1 et 2 vs. planches 3 et 4)</p>
Digital symbol substitution	Attention, Vitesse de traitement de l'information visuelle	Recopier des symboles associés à des chiffres le plus rapidement possible.	<p>Temps d'administration : 2 min</p> <p>VD : nombre d'items corrects (à 90 sec et à 120 sec)</p>

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
<i>Digit span</i>	Mémoire de travail Attention	Rappel immédiat de séries de chiffres de taille croissante soit : (1) dans le même ordre (empan endroit) (2) dans l'ordre inverse, en commençant par le dernier (empan envers)	Temps d'administration : 5 min VD : nombre de séquences correctement rappelées, taille de l'empan (endroit, envers) VI : longueur de la séquence de chiffre, type de rappel (endroit ou envers)
<i>Motor screening (MOT)</i>	Attention Langage (compréhension), vision, praxie	Toucher le plus vite possible une croix clignotante qui apparaît à différents endroits sur l'écran	Temps d'administration : 3 min Souvent administré au début d'une batterie de test afin d'apprécier les aptitudes visuelles et praxiques ainsi que la compréhension des consignes. VD : latence de la réponse et exactitude de la réponse
<i>Reaction time (RTI)</i>	Fonctions exécutives Attention	Toucher le plus rapidement possible un cercle jaune qui apparaît brièvement à l'écran. (1) Temps de réaction simple : le cercle apparaît toujours au centre de l'écran. (2) Temps de réaction à choix : le cercle apparaît dans un emplacement aléatoire parmi cinq.	Temps d'administration : 5 min VD : temps de réaction, temps de mouvement (pour atteindre la cible) VI : position du motif et nombre de motifs (1 ou 5)

Nom du test	Fonction(s) cognitive(s) évaluée(s)	Passation	Informations complémentaires sur le test
Rapid visual information processing (RVP)	Attention (soutenue)	Repérer des séquences de chiffres cibles parmi une série de chiffres qui défile à l'écran (un chiffre à la fois) en appuyant le plus vite possible sur le bouton d'un boîtier de réponse.	<p>Temps d'administration : 7 min</p> <p>Sensible aux dysfonctionnements pariétal et frontal ainsi qu'à la performance générale.</p> <p>VD : mesure de neuf paramètres dont la latence des réponses, la probabilité d'atteindre une cible en fonction de la réponse précédente, les séquences correctement détectées et les fausses alarmes</p> <p>VI : nombre de séquences à détecter (une ou trois en même temps)</p>
Spatial working memory (SWM)	Mémoire de travail spatiale Attention	Rechercher des carrés dans différentes boîtes qui apparaissent à l'écran en procédant par élimination : est considérée comme une erreur l'ouverture d'une boîte dans laquelle un carré a déjà été découvert durant l'essai.	<p>Temps d'administration : 8 min</p> <p>Sensibilité au syndrome dysexécutif</p> <p>VD : mesure de 24 paramètres dont les erreurs, les stratégies employées et la latence des réponses</p> <p>VI : nombre de boîtes progressivement augmenté (jusque 8)</p>

VD : variable(s) dépendante(s)

VI : variable(s) indépendante(s)

Tableau 5 : Caractéristiques des différents tests neuropsychologiques utilisés dans l'étude 1.

7. ANALYSES STATISTIQUES

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de vérifier la normalité et l'homogénéité des variances des distributions pour l'ensemble des analyses statistiques.

Compte-tenu du respect des conditions de normalité pour la tâche attentionnelle auditive, des méthodes paramétriques ont été choisies pour l'ensemble des analyses.

Compte-tenu de l'absence de normalité dans les distributions pour la tâche attentionnelle visuelle et pour les tests neuropsychologiques, des méthodes non-paramétriques ont été retenues. Pour toutes les analyses statistiques, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

7.1 DONNEES COMPORTEMENTALES

7.1.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

Un test t de Student pour échantillons appariés a été utilisé pour étudier l'effet de la substance (donepezil vs. placebo) sur les données comportementales (temps de réponse, nombre de cibles détectées, faux positifs et omissions).

7.1.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) a été utilisé afin d'analyser l'effet de la substance (donepezil vs. placebo) sur les données comportementales (temps de réponse, nombre de cibles détectées, faux positifs fréquents/distracteurs et omissions).

7.2 POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS (PECs)

7.2.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

La latence et l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour les stimuli « cible » et « fréquent » ont été comparées entre les conditions (*i.e.* donepezil vs. placebo) pour les électrodes de l'axe médian. Des ANOVAs à mesures répétées ont été utilisées avec le type de traitement (donepezil vs. placebo) comme facteur inter-groupes et la localisation de l'électrode (Fz, Cz, Pz et Oz) comme facteur intra-groupes.

Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Des analyses post-hoc ont également été réalisées au moyen du test de Student-Newman-Keuls.

7.2.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

La latence et l'amplitude de la CSD-P300 pour les stimuli « cible », « fréquent » et « distracteur » ont été comparées entre les conditions expérimentales pour les électrodes de l'axe médian. Des ANOVAs à mesures répétées ont été utilisées avec le type de traitement (donepezil vs. placebo) comme facteur inter-groupes et la localisation de l'électrode (Fz, Cz, Pz et Oz) comme facteur intra-groupes. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Des analyses post-hoc ont également été réalisées au moyen du test de Student-Newman-Keuls.

7.3 RESULTATS ISSUES DES ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

7.3.1 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

Afin de réduire la taille des matrices ERSP issues des quatre types de segmentation (*cf.* paragraphes 4.1) des analyses en composantes principales (ACP) (Bernat, Williams et Gehring, 2005) ont été appliquées. Les matrices temps-fréquence (150 par 29) ERSP ont tout d'abord été réduites à des matrices de 20 (de -150 à 700 ms par incrément de 50 ms et de 700 à 1300 ms par incrément de 100 ms) par 29. Chaque matrice réduite a ensuite été réorganisée dans un vecteur unique en concaténant les vecteurs de temps pour chaque fréquence. L'ACP temps-fréquence a été calculée en utilisant 580 variables (20 époques de temps x 29 fréquences) et 2784 observations provenant de 24 participants, deux conditions (donepezil et placebo) et 58 électrodes.

Ces données (*i.e.* 580 variables pour 2784 observations) ont d'abord été factorisées en utilisant une matrice de covariance puis modifiées par « *unscaled Varimax rotation* » (Kayser et Tenke, 2003). Les vecteurs propres (*eigenfunctions*) correspondant aux valeurs propres (*eigenvalues*) dans l'ACP (*i.e.* celles représentant plus de 5 % de la variance totale) ont été sélectionnés pour la représentation de topographies de scalp ERSP. Pour chaque composante, les facteurs scores CSD ont été mis en commun pour les 24 participants et pour chaque condition et électrode. Ensuite ces valeurs ont été utilisées pour afficher des topographies de scalp dans lesquelles le signe du facteur score correspond directement à une ERS (signe positif) ou une ERD (signe négatif). Les facteurs scores CSD associés

aux conditions donepezil et placebo ont ensuite été comparés en utilisant un test t de Student pour échantillons appariés.

7.3.2 TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

Des ACP ont également été réalisées afin de réduire les matrices ERSP issues des cinq types de segmentations (cf. paragraphes 4.2). Les matrices temps-fréquence (150 par 29) ERSP ont tout d'abord été réduites à des matrices de 23 (de -500 à -50 ms, de 0 à 700 ms par incrément de 50 ms, de 700 à 1300 ms par incrément de 100 ms et de 1300 à 1900 ms par incrément de 300 ms) par 21 (de deux à 13 Hz par incrément de un Hz et de 14 à 30 Hz par incrément de deux Hz). Chaque matrice réduite a ensuite été réorganisée dans un vecteur unique en concaténant les vecteurs de temps pour chaque fréquence. L'ACP temps-fréquence a été calculée en utilisant 667 variables (23 époques de temps x 29 fréquences) et 2436 observations provenant de 21 participants, deux conditions (donepezil et placebo) et 58 électrodes.

Ces données (*i.e.* 667 variables pour 2436 observations) ont d'abord été factorisées en utilisant une matrice de covariance puis modifiées par « *unscaled Varimax rotation* » (Kayser et Tenke, 2003). Les vecteurs propres (*eigenfunctions*) correspondant aux valeurs propres (*eigenvalues*) dans l'ACP (*i.e.* celles représentant plus de 5 % de la variance totale) ont été sélectionnés pour la représentation de topographies de scalp ERSP. Pour chaque composante, les facteurs scores CSD ont été mis en commun pour les 21 participants et pour chaque condition et électrode. Ensuite ces valeurs ont été utilisées pour afficher des topographies de scalp dans lesquelles le signe du facteur score correspond directement à une ERS (signe positif) ou une ERD (signe négatif). Les facteurs scores CSD associés aux conditions donepezil et placebo ont ensuite été comparés en utilisant un test basé sur la méthode des permutations (n = 2000 randomisations).

7.4 DONNEES NEUROPSYCHOLOGIQUES

Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) a été utilisé afin d'analyser l'effet de la substance (donepezil vs. placebo) sur les performances aux tests neuropsychologiques.

CHAPITRE II

RESULTATS DE L'ETUDE I

1. TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

1.1 DONNEES COMPORTEMENTALES

Les données comportementales issues de la tâche oddball auditive sont synthétisées dans le tableau 6. Le temps de réponse ainsi que le nombre de cibles détectées, le pourcentage de faux positifs (un stimulus fréquent identifié comme une cible) et le pourcentage d'omissions (d'un stimulus cible) ne diffèrent pas entre les conditions donepezil et placebo ($p > 0,05$).

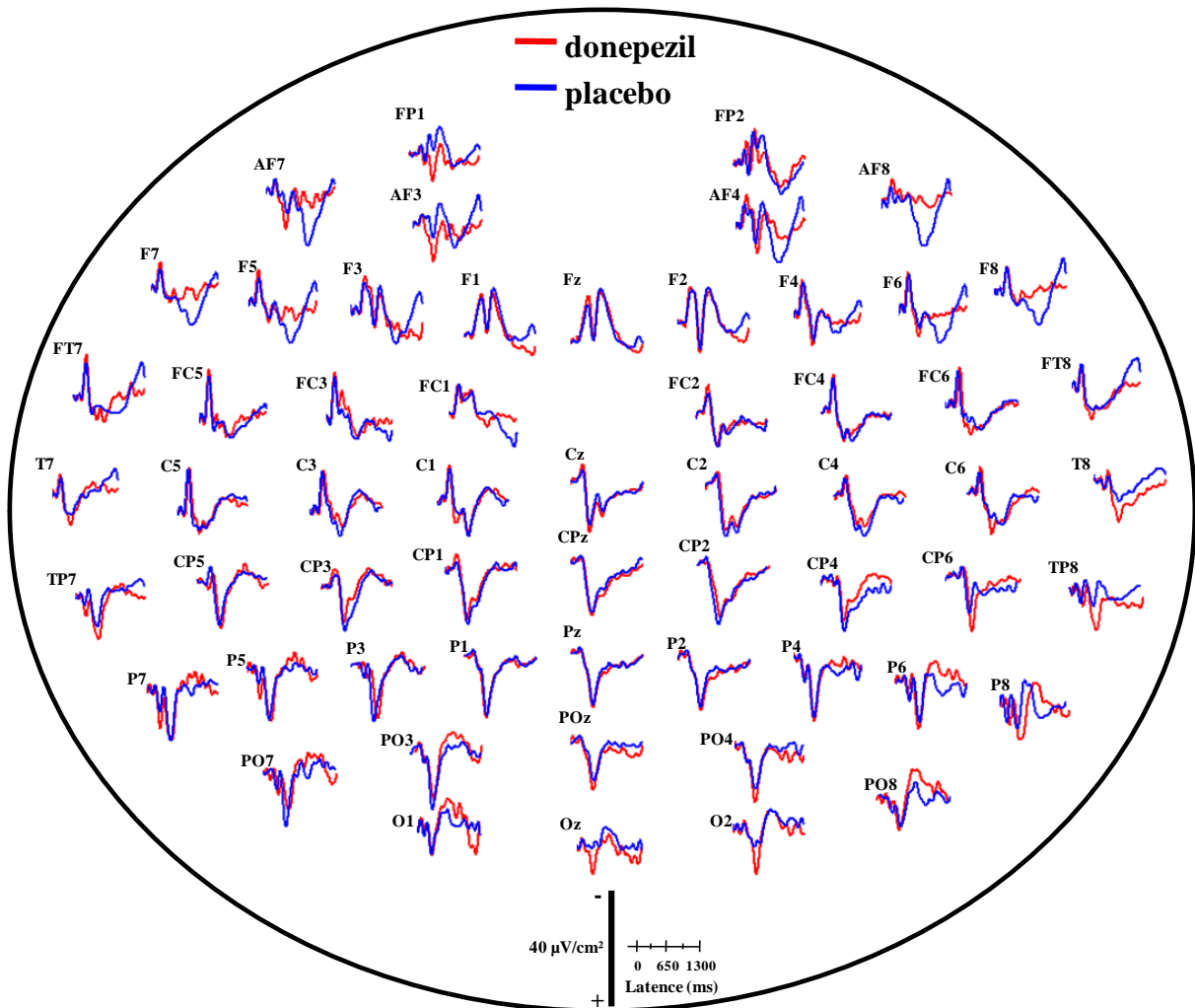
	donepezil	placebo	donepezil vs. placebo
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Temps de réponse (ms)	339,42 (71,77)	328,81 (50,24)	0,45 (NS)
Cibles détectées (%)	99,75 (0,89)	99,75 (0,66)	0,98 (NS)
Faux positifs (%)	0,18 (0,31)	0,07 (0,14)	0,10 (NS)
Omissions (%)	0,04 (0,21)	0,13 (0,34)	0,33 (NS)

Tableau 6 : Performances à la tâche attentionnelle auditive.

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET). Un test de Student pour échantillons appariés est utilisé dans l'analyse statistique (n=24 participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$

1.2 ANALYSES DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS EN CSD (CSD-PEC)

La figure 27 montre le grand moyennage des CSD-PECs pour le stimulus cible dans chaque condition (donepezil et placebo). Au niveau de l'axe médian, les CSD-PECs apparaissent similaires entre les deux conditions. En accord avec les résultats de précédentes études (Tenke *et al.*, 2008 ; Kayser *et al.*, 2014), l'onde CSD-P300 est plus ample sur les électrodes pariétales.



Les CSD-PECs sont représentés pour les 58 électrodes de scalp sur une période allant de -150 à +1300 ms par rapport à l'apparition du stimulus. La période -150 à -50 ms est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n = 24$ participants).

Figure 27 : Grand moyennage des CSD-PECs pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo.

Le tableau 7 synthétise les résultats (moyenne et écart-type) de latence et d'amplitude de l'onde CSD-P300 sur les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz) pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo. Aucune différence significative n'est observée entre les deux conditions ($p > 0,05$).

Electrode	Condition	Latence (ms) Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo	Amplitude ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$) Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	322.75 (50.25)	0.46 (NS)	7.89 (18.03)	0.62 (NS)
	placebo	311.92 (54.02)		9.77 (12.67)	
Cz	donepezil	295.75 (65.49)	0.41 (NS)	27.81 (15.57)	0.47 (NS)
	placebo	309.50 (76.31)		24.63 (17.74)	
Pz	donepezil	314.42 (43.19)	0.55 (NS)	36.21 (17.01)	0.27 (NS)
	placebo	321.25 (44.09)		33.30 (11.90)	
Oz	donepezil	345.75 (64.90)	0.91 (NS)	18.30 (14.53)	0.08 (NS)
	Placebo	347.75 (70.74)		12.36 (14.26)	

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Student pour échantillons appariés est utilisé dans l'analyse statistique ($n=24$ participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$

Tableau 7 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo (250-450 ms).

1.3 ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

1.3.1. TOPOGRAPHIES DE SCALP CSD-ERSP ET -ITC

Les valeurs temps-fréquence ITC (Figure 28) et ERSP (Figure 29) sont représentées par des topographies de scalp pour le stimulus cible (uniquement pour les réponses de la main droite⁶) dans les conditions donepezil et placebo. Dans chaque analyse (*i.e.* ITC et ERSP), les topographies de scalp représentent les valeurs ERSP et ITC moyennées pour les 58 électrodes à différents temps (20 époques de temps : de -150 ms à +1300 ms par rapport à l'apparition du stimulus cible) et à différentes fréquences (de 2 à 45 Hz). Afin de représenter plus clairement les résultats, nous avons choisi de diviser l'axe fréquentiel dans les bandes de fréquences conventionnelles : δ (2-4 Hz), θ (5-7 Hz), α (8-14 Hz), β (15-30 Hz) et γ (31-45 Hz).

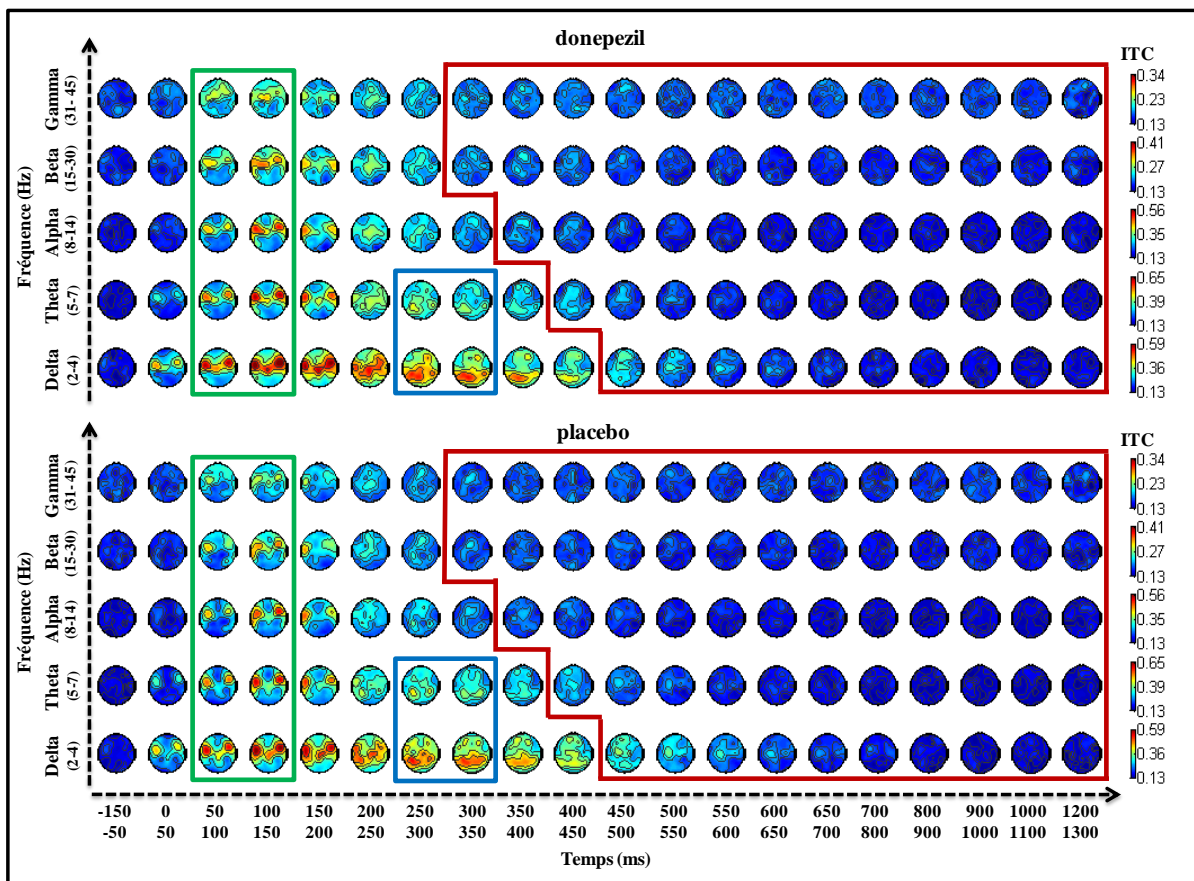
⁶ Les données portant sur les réponses de la main gauche sont présentées en annexes.

1.3.1.a Topographies de scalp CSD-ITC

Autour de 100 ms après l'apparition du stimulus cible (et dans toutes les bandes de fréquence), l'analyse ITC révèle deux foyers synchronisés au niveau des électrodes fronto-temporales droites et gauches. Ces synchronisations apparaissent plus importantes en condition donepezil (Figure 28, encadré vert).

Autour de 300 ms, des synchronisations de phase (dans les bandes δ et θ) sur les électrodes pariétales semblent similaires dans les conditions donepezil et placebo (Figure 28, encadré bleu).

Pour les autres époques de temps et pour toutes les bandes de fréquence, les valeurs ITC sont proches de zéro dans les deux conditions (Figure 28, encadré rouge).



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont exprimées de 0 (en bleu, représentant une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (en rouge, représentant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Figure 28 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible (réponse main droite)

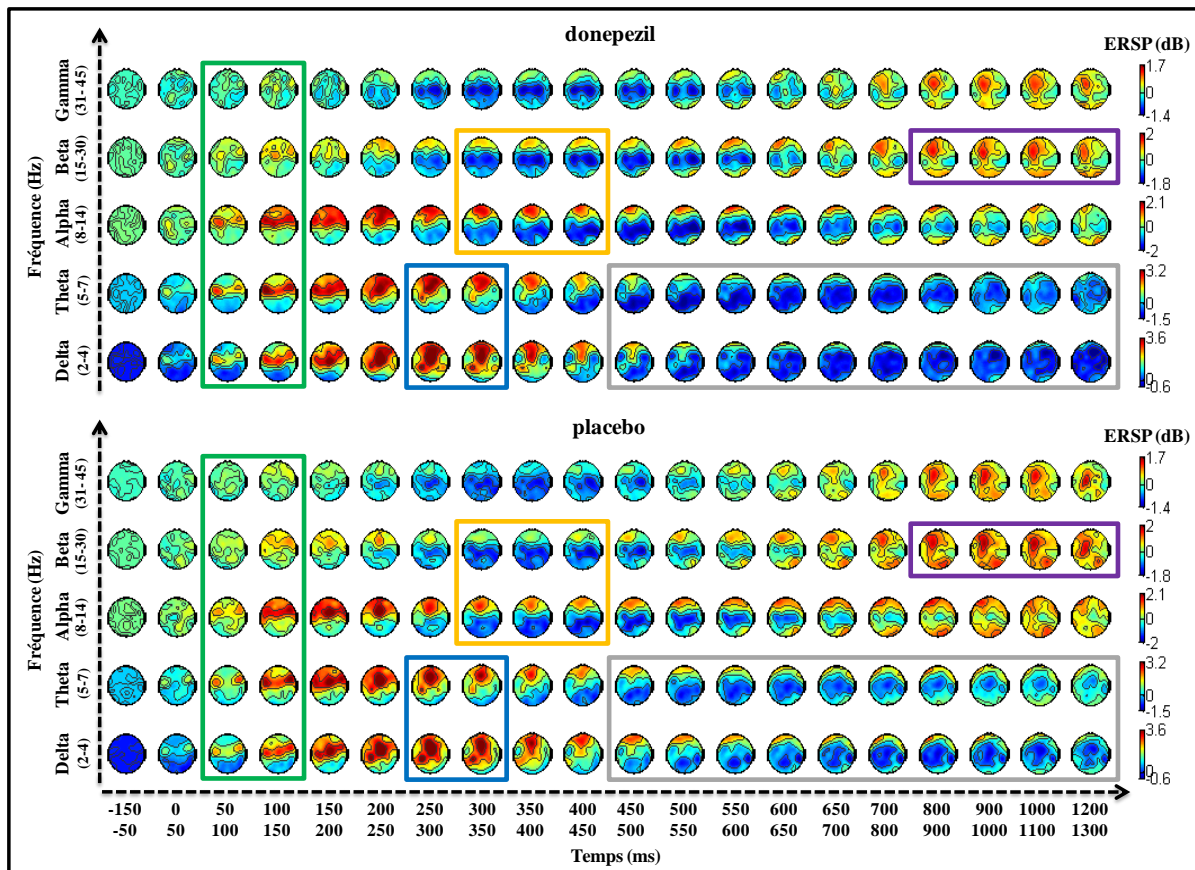
1.3.1.b Topographies de scalp CSD-ERSP

Une ERS apparaît plus importante dans la condition donepezil autour de 100 ms (dans les différentes bandes de fréquence) au niveau des électrodes fronto-temporales droites et gauches (Figure 29, encadré vert) et autour de 300 ms (dans les bandes δ et θ) sur les électrodes frontales (Figure 29, encadré bleu).

Dans la condition donepezil, une α/β -ERS plus intense est observée sur les électrodes frontales à environ 400 ms après l'apparition du stimulus cible (Figure 29, encadré orange). De plus, une α -ERD apparaît similaire (autour de 400 ms) dans les deux conditions sur les électrodes centropariétales (Figure 29, encadré orange).

Dans les bandes δ/θ , une ERS est observée entre 450 et 1300 ms (après l'apparition du stimulus cible) dans les deux conditions. Cette ERS semble plus faible au niveau des électrodes frontales dans la condition donepezil (Figure 29, encadré gris).

Autour de 900 ms, une β -ERS sur les électrodes frontales, pariétales et occipitales apparaît plus faible dans la condition donepezil (Figure 28, encadré violet). Cette ERS est associée à une β -ERD sur les électrodes temporo-pariétales qui semble plus intense en condition donepezil (Figure 29, encadré violet).



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Par rapport à l'activité de ligne de base (pré-stimulus), une augmentation de puissance spectrale (en décibels, dB) (ERS) est représentée en rouge et une diminution de puissance (ERD) est représentée en bleu.

Figure 29 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main droite).

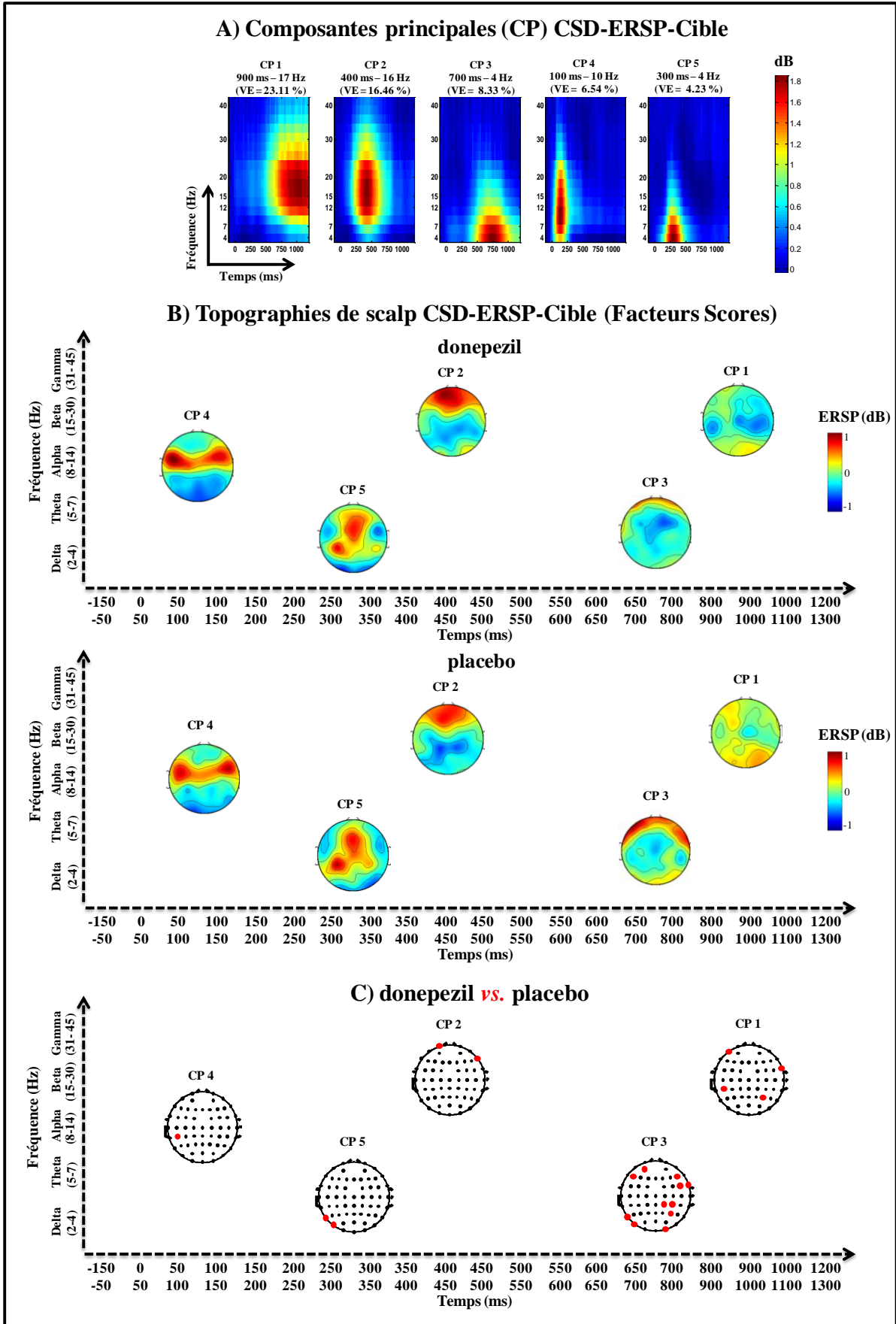
Des analyses sur les topographies ERSP détaillées ci-dessus auraient manqué de puissance statistique compte-tenu du nombre de variables impliquées (58 électrodes et 20 époques de temps). Par conséquent, nous avons effectué une analyse en composantes principales (ACP) sur les données CSD-ERSP (en utilisant la même méthode que celle développée par Kayser *et al.*, (2014)) afin de se focaliser sur les informations pertinentes contenues dans les topographies.

1.3.2 ACP SUR LES DONNEES CSD-ERSP

La Figure 30 représente les composantes identifiées par l'ACP (facteurs loadings ou CP pour composante principale) (Figure 30A) et les topographies des facteurs scores associés (*i.e.* l'expression

de chaque électrode sur la base des composantes identifiées) (Figure 30B). Seules les cinq premières composantes expliquant au minimum 5% de la variance des données ont été retenues (*i.e.* CPs 1, 2, 3, 4, et 5, représentant 58,67% de la variance totale après rotation). A noter que la cinquième composante représente moins de 5% de variance (*i.e.* 4,3 %). Toutefois, nous avons choisi de la conserver dans la mesure où elle rend compte de processus neurophysiologiques pertinents.

Pour chaque composante sélectionnée (et pour chaque électrode), les topographies des facteurs scores associées aux conditions donepezil et placebo (Figure 30B) sont comparées au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés (Figure 30C). Les électrodes pour lesquelles les valeurs ERSP diffèrent sur le plan statistique (entre les deux conditions) sont représentées par un point rouge. La Figure 30C montre les résultats issus de la comparaison statistique des topographies de scalp ERSP (pour le stimulus cible) générées dans les conditions donepezil et placebo.



A) Les cinq cartes temps-fréquence correspondent aux cinq premières composantes principales (CP) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 58,67 % de la variance totale) des données CSD-ERSP pour le stimulus cible (réponse motrice de la main droite).

B) Pour chaque CP, les facteurs scores CSD pour les 24 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une ERS (en rouge) et une ERD (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.

C) Les topographies de scalp provenant des conditions donepezil et placebo sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés. Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Figure 30 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus cible (réponse main droite)

De façon générale, il existe une cohérence entre les activités CSD-ERSP observées lors de l'analyse descriptive (paragraphe 1.3.1.b ; Figure 29) et celles identifiées par l'ACP (Figure 30). La CP 1 (Figure 30B) peut être associée à l'encadré violet de la Figure 29. De même, les CPs 2, 3, 4 et 5 peuvent être respectivement liées aux encadrés orange, gris, vert et bleu.

Par souci de clarté, nous avons choisi de décrire les résultats dans les bandes de fréquence conventionnelles.

1.3.2.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

A environ 300 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS est observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales dans les deux conditions (Figure 30B, CP 5). Dans la condition donepezil, cette δ/θ -ERS est plus faible sur les électrodes pariétales gauches (Figure 30C, CP 5) ($p < 0,05$).

Plus tardivement (autour de 700 ms), des δ/θ -ERSs apparaissent sur les électrodes frontales et occipitales et sont plus faibles en condition donepezil, en particulier sur les électrodes frontales (Figure 30B et C, CP 3) ($p < 0,05$).

L'analyse ITC a précédemment révélé (paragraphe 1.3.1.a), une δ/θ -ITC autour de 300 ms sur les électrodes pariétales (Figure 28, encadré bleu). Cependant aucune δ/θ -ITC n'a été observée autour de 700 ms (Figure 28, encadré rouge). Ces observations suggèrent que les CPs 5 et 3 sont respectivement associées à des activités évoquées et à des activités induites.

1.3.2.b La bande α (8-14 Hz)

Autour de 100 ms (après l'apparition du stimulus cible), une α -ERS est observée sur les électrodes temporales gauches et droites dans les deux conditions (Figure 30B, CP 4). Cette ERS est plus importante en condition donepezil au niveau d'une électrode temporale (Figure 30C, CP 4) ($p < 0,05$). De plus, cette α -ERS est associée à une valeur élevée d'ITC (Figure 28, encadré vert). Par conséquent cette activité peut être identifiée comme évoquée.

Par ailleurs, une α/β -ERD est observée sur les électrodes centropariétales à environ 400 ms. Cette activité est plus marquée sur l'hémisphère gauche (*i.e.* juste après la réponse motrice sur le côté controlatéral ; Figure 30B, CP 2). Bien que cette α/β -ERD apparaisse moins intense en condition donepezil, la différence inter-conditions n'est pas significative sur le plan statistique (Figure 30C, CP 2) ($p > 0,05$). Cette désynchronisation n'est pas associée à une valeur élevée d'ITC et peut par conséquent refléter une activité induite (Figure 28, encadré rouge).

1.3.2.c La bande β (15-30 Hz)

Une β -ERS est observée sur les électrodes frontales à environ 400 ms dans les deux conditions (Figure 30B, CP 2). Cette ERS est plus importante en condition donepezil (Figure 30C, CP 2) ($p < 0,05$).

A environ 900 ms après l'apparition du stimulus cible (Figure 30B, CP 1), une plus faible β -ERS sur les électrodes frontales, pariétales et occipitales et une plus importante β -ERD sur les électrodes temporo-pariétales sont observées en condition donepezil (Figure 30B, CP 1) ($p < 0,05$).

Ces activités (*i.e.* CPs 2 et 1) ne sont pas associées à des valeurs élevées d'ITC, elles peuvent donc refléter des activités induites (Figure 28, encadré rouge).

1.3.2.d La bande γ (31-45 Hz)

Aucune CP dans la bande gamma n'émerge de l'ACP (Figure 30A).

2. TACHE ATTENTIONNELLE VISUELLE

2.1 DONNEES COMPORTEMENTALES

Les données comportementales issues de la tâche oddball visuelle sont synthétisées dans le tableau 8. Le temps de réponse ainsi que le pourcentage de faux positifs « Fréquent » et « Distracteur » (stimulus fréquent ou distracteur identifié comme une cible) ne diffèrent pas entre les conditions

donepezil et placebo ($p > 0,05$). En revanche, la condition donepezil (par comparaison avec la condition placebo) est associée à un pourcentage de cibles détectées plus important et donc à un plus faible taux d'omissions (d'un stimulus cible) ($p < 0,05$).

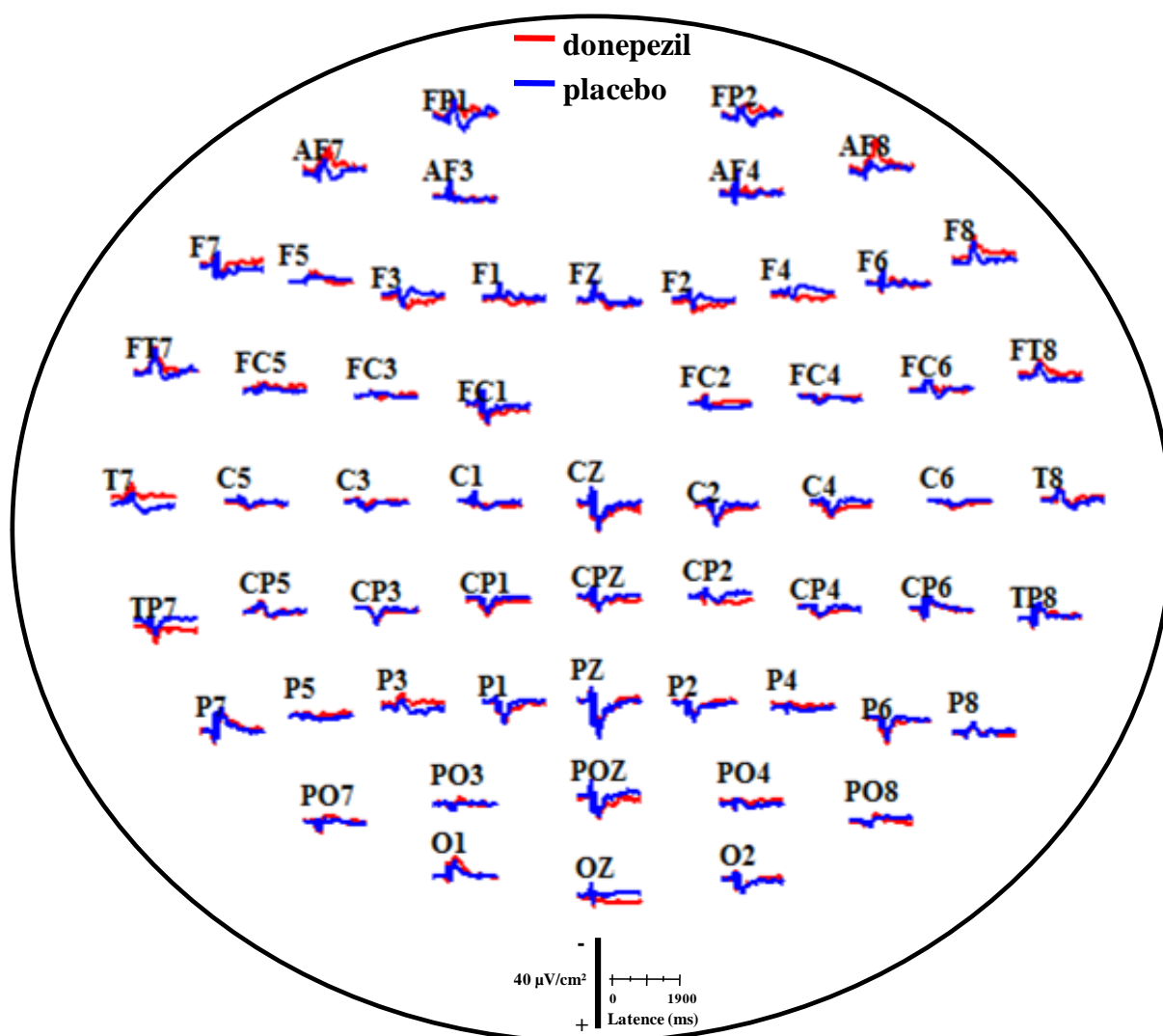
	donepezil Moyenne (ET)	placebo Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo
Temps de réponse (ms)	565,91 (66,07)	570,16 (81,14)	0.87 (NS)
Cibles détectées (%)	96,33 (5,17)	91 (11,04)	0.03
Faux positives « Fréquent » (%)	0,35 (0,38)	0,46 (0,35)	0.29 (NS)
Faux positives « Distracteur » (%)	0,19 (0,58)	0 (0)	0.28 (NS)
Omissions (%)	3,67 (5,18)	9 (11,04)	0.02

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET). Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) est utilisé dans l'analyse statistique ($n = 21$ participants). Les valeurs de p significatives sont en rouge gras. NS: non-significatif à $p \leq 0,05$

Tableau 8 : Performances à la tâche attentionnelle visuelle

2.2 ANALYSES DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS EN CSD (CSD-PEC)

La Figure 31 montre le grand moyennage des CSD-PECs (58 électrodes) pour le stimulus distracteur dans chaque condition (donepezil et placebo). Au niveau de l'axe médian, les CSD-PECs apparaissent similaires entre les deux conditions. Le maximum d'amplitude de l'onde CSD-P300 apparaît au niveau des électrodes centro-pariétales.



Les CSD-PECs sont représentés pour les 58 électrodes de scalp sur une période allant de -100 jusque +1900 ms par rapport à l'apparition du stimulus. Une période entre -500 et -50 ms (par rapport à l'apparition du stimulus) est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n = 21$ participants).

Figure 31 : Grand moyennage des CSD-PEC

pour le stimulus distracteur dans les conditions donepezil et placebo.

Le tableau 9 synthétise les résultats (moyenne et écart-type) de latence et d'amplitude de l'onde CSD-P300 sur les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz) pour le stimulus distracteur dans les conditions donepezil et placebo. Aucune différence significative n'est observée entre les deux conditions ($p > 0,05$).

Electrode	Condition	Latence (ms) Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo	Amplitude ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$) Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	484.14 (101.03)	0.10 (NS)	12.83 (11.51)	0.52 (NS)
	placebo	426.29 (88.31)		10.41 (8.06)	
Cz	donepezil	432.00 (61.78)	0.29 (NS)	30.64 (15.27)	0.75 (NS)
	placebo	448.71 (82.03)		31.60 (12.92)	
Pz	donepezil	423.43 (69.16)	0.41 (NS)	35.57 (15.90)	0.48 (NS)
	placebo	438.29 (27.32)		37.71 (16.03)	
Oz	donepezil	408.43 (113.30)	0.96 (NS)	11.74 (6.24)	0.68 (NS)
	Placebo	409.86 (126.11)		10.71 (6.31)	

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) est utilisé dans l'analyse statistique ($n = 21$ participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$

Tableau 9 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus distracteur dans les conditions donepezil et placebo (350-600 ms)

2.3 ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

2.3.1. TOPOGRAPHIES DE SCALP CSD-ERSP ET -ITC

Les valeurs temps-fréquence ITC (Figure 32) et ERSP (Figure 33) sont représentées par des topographies de scalp pour le stimulus distracteur dans les conditions donepezil et placebo. Dans chaque analyse (*i.e.* ITC et ERSP), les topographies représentent les valeurs ERSP et ITC moyennées pour les 58 électrodes à différents temps (22 époques de temps : de -500 ms à +1900 ms par rapport à l'apparition du stimulus distracteur) et à différentes fréquences (de 2 à 45 Hz).

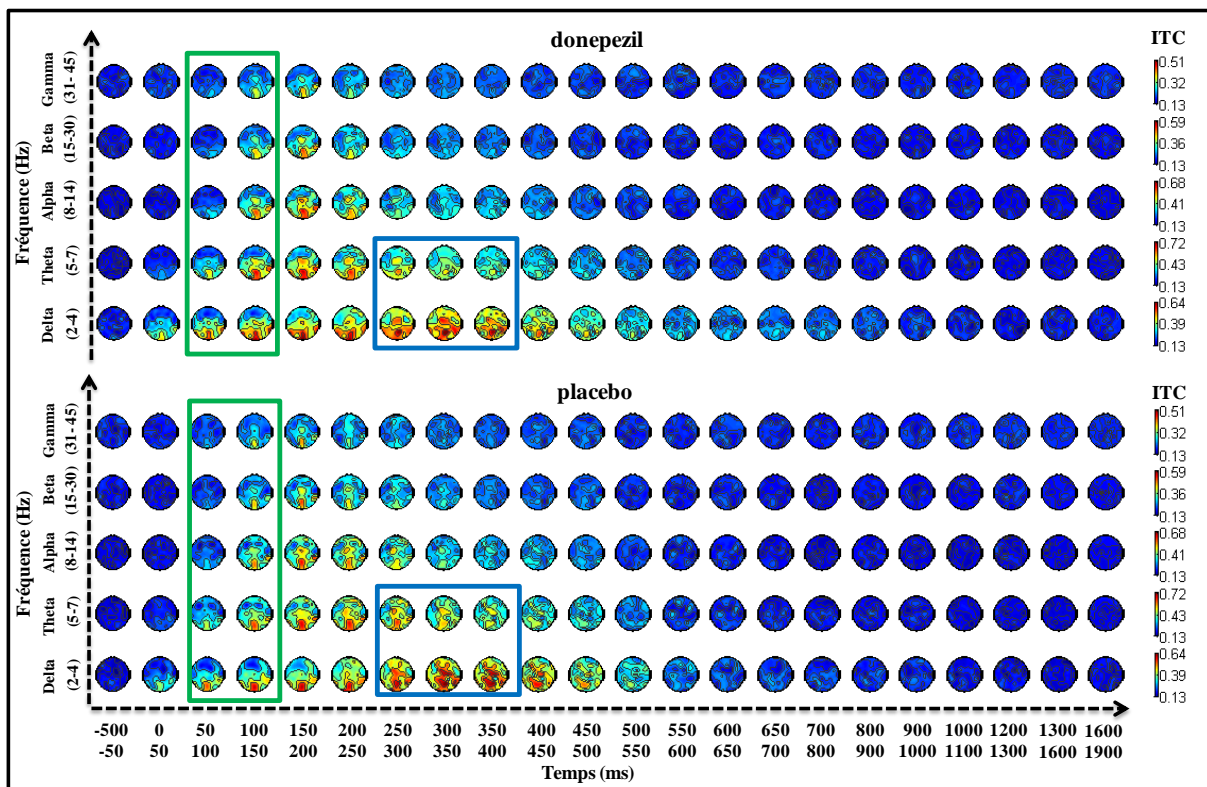
Afin de représenter plus clairement les résultats, nous avons choisi de diviser l'axe fréquentiel dans les bandes de fréquences conventionnelles : δ (2-4 Hz), θ (5-7 Hz), α (8-14 Hz), β (15-30 Hz) et γ (31-45 Hz).

2.3.1.a Topographies de scalp CSD-ITC

Autour de 100 ms après l'apparition du stimulus distracteur (et dans toutes les bandes de fréquence), l'analyse ITC révèle une zone synchronisée au niveau des électrodes occipitales. Cette synchronisation apparaît similaire dans les deux conditions (Figure 32, encadré vert).

Autour de 300 ms, des synchronisations de phase (dans les bandes δ et θ) sur les électrodes frontales, centrales et pariétales semblent similaires dans les conditions donepezil et placebo (Figure 32, encadré bleu).

Pour les autres époques de temps et pour toutes les bandes de fréquence, les valeurs ITC sont proches de zéro dans les deux conditions (Figure 32).



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont exprimées de 0 (en bleu, représentant une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (en rouge, représentant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Figure 32 : Topographies de scalp ITC du stimulus distracteur.

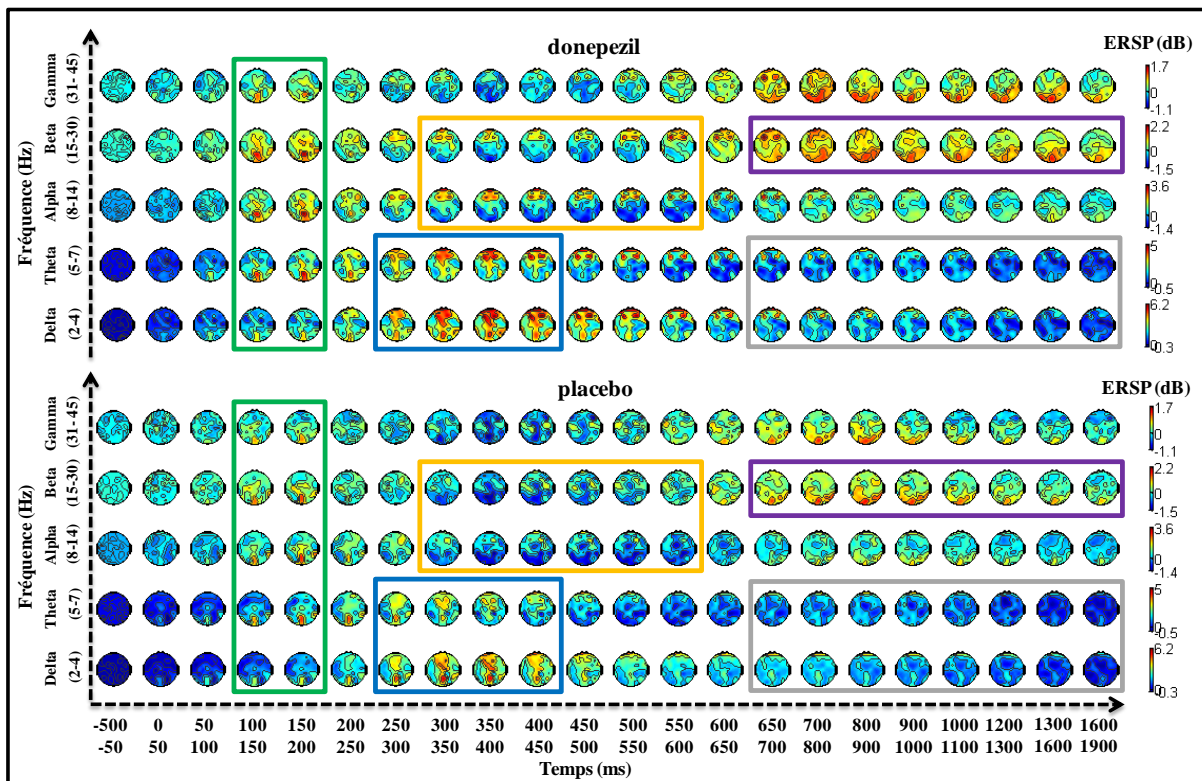
2.3.1.b Topographies de scalp CSD-ERSP

Autour de 100 ms (dans les différentes bandes de fréquence), une ERS apparaît similaire dans les deux conditions au niveau des électrodes occipitales (Figure 33, encadré vert).

A environ 300 ms (dans les bandes δ et θ), des ERSs sont identifiées sur les zones frontales, centrales et pariétales (Figure 33, encadré bleu). Dans la condition donepezil, la synchronisation sur les électrodes frontales semble plus importante.

Une α/β -ERS est observée sur les électrodes frontales entre 300 et 600 ms après l'apparition du stimulus distracteur. Celle-ci est associée à une α/β -ERD sur les électrodes centropariétales (Figure 33, encadré orange). En condition donepezil, l' α/β -ERS apparaît plus importante alors que l' α/β -ERD semble plus faible.

Dans les bandes δ/θ , une ERD, observée sur l'ensemble du scalp entre 700 et 1900 ms (après l'apparition du stimulus distracteur), apparaît similaire dans les deux conditions (Figure 33, encadré gris). Enfin, toujours entre 700 et 1900 ms, une β -ERS sur les électrodes pariétales et occipitales apparaît plus importante dans la condition donepezil (Figure 33, encadré violet).



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Par rapport à l'activité de ligne de base (pré-stimulus), une augmentation de puissance spectrale (en décibels, dB) (ERS) est représentée en rouge et une diminution de puissance (ERD) est représentée en bleu.

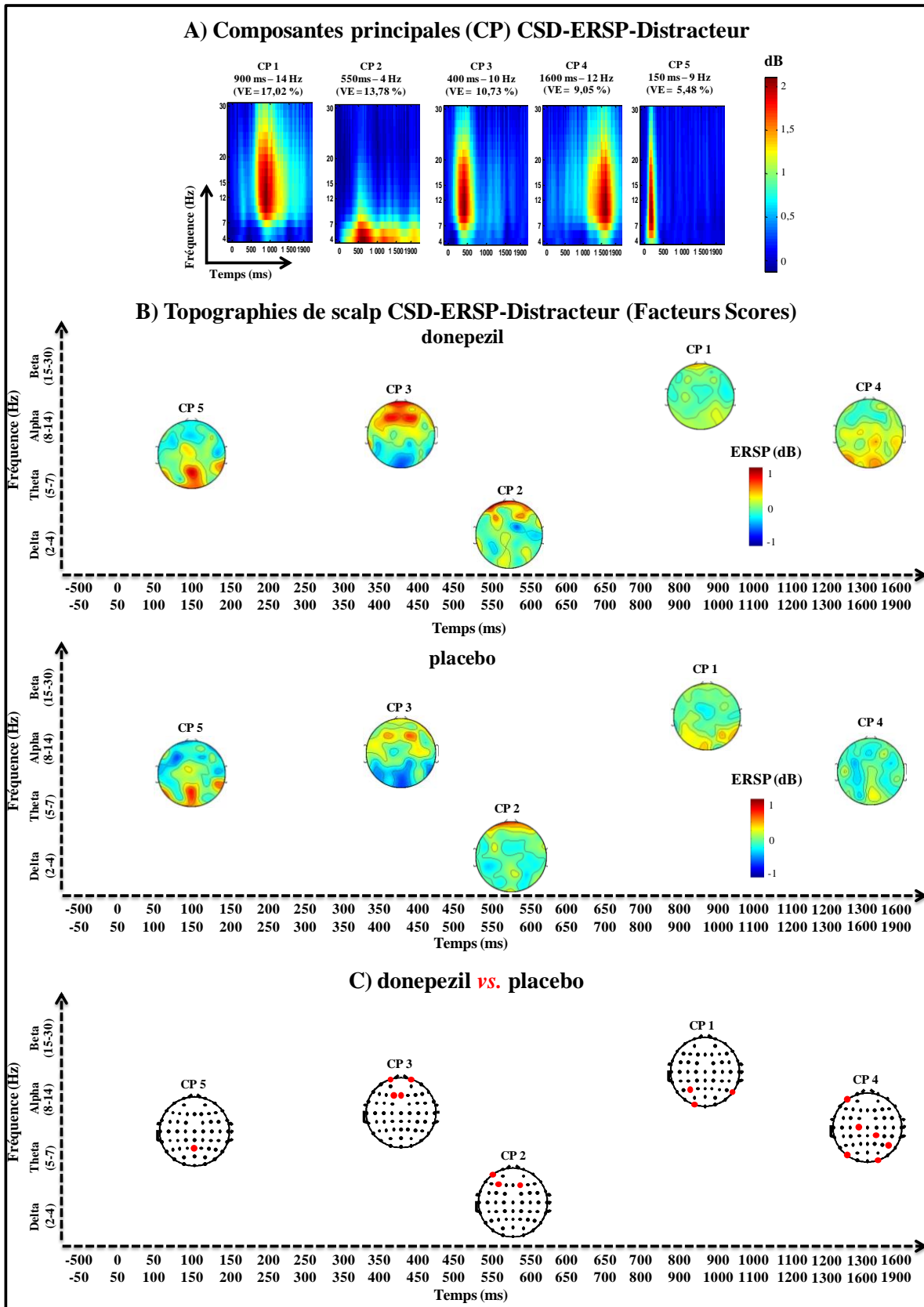
Figure 33 : Topographies de scalp ERSP du stimulus distracteur.

Des analyses sur les topographies ERSP détaillées ci-dessus auraient manqué de puissance statistique compte-tenu du nombre de variables impliquées (58 électrodes et 22 époques de temps). Par conséquent, nous avons effectué une ACP sur les données CSD-ERSP (en utilisant la même méthode que celle développée par Kayser *et al.*, (2014)) afin de se focaliser sur les informations pertinentes contenues dans les topographies.

2.3.2 ACP SUR LES DONNEES CSD-ERSP

La Figure 34 représente les composantes identifiées par l'ACP (facteurs loadings ou CP pour composante principale) (Figure 34A) et les topographies des facteurs scores associés (*i.e.* l'expression de chaque électrode sur la base des composantes identifiées) (Figure 34B). Seules les cinq premières composantes expliquant au minimum 5 % de la variance des données ont été retenues (*i.e.* CPs 1, 2, 3, 4, et 5, représentant 56,06 % de la variance totale après rotation).

Pour chaque composante sélectionnée (et pour chaque électrode), les topographies des facteurs scores associées aux conditions donepezil et placebo (Figure 34B) sont comparées au moyen d'un test basé sur la méthode des permutations ($n = 2000$ randomisations) (Figure 34C). Les électrodes pour lesquelles les valeurs ERSP diffèrent sur le plan statistique (entre les deux conditions) sont représentées par un point rouge. La figure 34C montre les résultats issus de la comparaison statistique des topographies de scalp ERSP (pour le stimulus distracteur) générées dans les conditions donepezil et placebo.



A) Les cinq cartes temps-fréquence correspondent aux cinq premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 56,06 % de la variance totale) des données CSD-ERSP pour le stimulus distracteur.

B) Pour chaque CP, les facteurs scores CSD pour les 21 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une ERS (en rouge) et une ERD (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.

C) Les topographies de scalp provenant des conditions donepezil et placebo sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test basé sur la méthode des permutations ($n = 2000$ randomisations). Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Figure 34 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus distracteur.

De façon générale, il existe un certain degré de cohérence entre les activités CSD-ERSP observées lors de l'analyse descriptive (paragraphe 2.3.1.b ; Figure 33) et celles identifiées par l'ACP (Figure 34). Les CPs 1 et 4 (Figure 34B) peuvent être associées à l'encadré violet dans la figure 33. De même, la CP 2 peut être liée à l'encadré bleu, la CP 3 à l'encadré orange, et la CP 5 à l'encadré vert.

Par souci de clarté, nous avons choisi de décrire les résultats dans les bandes de fréquence conventionnelles.

2.3.2.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

Environ 500 ms après l'apparition du stimulus distracteur, une δ/θ -ERS est observée sur les électrodes pré-frontales dans les deux conditions (Figure 34B, CP 2). Cette synchronisation est plus importante en condition donepezil (Figure 34C, CP 2) ($p < 0,05$).

L'analyse ITC a révélée (paragraphe 2.3.1.a) une δ/θ -ITC autour de 350 ms sur les électrodes frontales (Figure 32). La δ/θ -ERS objectivée par l'ACP survient un peu plus tardivement (autour de 500 ms). Il est donc difficile de savoir si la CP 2 est associée à une activité évoquée ou à une activité induite.

2.3.2.b La bande α (8-14 Hz)

Autour de 150 ms (après l'apparition du stimulus distracteur), une α -ERS est observée sur les électrodes pariéto-occipitales dans les deux conditions (Figure 34B, CP 5). Cette ERS est plus importante en condition donepezil au niveau d'une électrode pariétale (Figure 34C, CP 5) ($p < 0,05$). De plus, cette α -ERS est associée à une valeur élevée d'ITC (Figure 32, encadré vert). Elle peut donc être identifiée comme une activité évoquée.

Autour de 400 ms (après l'apparition du stimulus distracteur), une α -ERS est observée sur les électrodes frontales dans les deux conditions (Figure 34B, CP 3). Cette ERS est plus importante en condition donepezil (Figure 34C, CP 3) ($p < 0,05$). Elle est associée à une α -ERD observée sur les électrodes pariéto-occipitales (Figure 34B, CP 3) qui ne diffère pas entre les deux conditions (Figure 34C, CP 3) ($p > 0,05$).

Ces deux activités (*i.e.* α -ERS et -ERD) n'ont pas été associées à des valeurs élevées d'ITC (Figure 32), elles peuvent par conséquent refléter des activités induites.

Plus tardivement (à environ 1600 ms), l'ACP met en évidence une ERS sur les électrodes pariéto-occipitales (Figure 34B, CP 4) qui est plus importante en condition donepezil (Figure 34C, CP 4) ($p < 0,05$).

Cette activité peut être identifiée comme induite dans la mesure où elle n'est pas associée à une valeur élevée d'ITC (Figure 32).

2.3.2.c La bande β (15-30 Hz)

Une α/β -ERS est observée sur les électrodes frontales, pariétales et occipitales autour de 900 ms dans les deux conditions (Figure 34B, CP 1). Cette ERS est moins importante en condition donepezil sur les électrodes pariéto-occipitales (Figure 34C, CP 1) ($p < 0,05$).

Cette activité n'est pas associée à une valeur d'ITC élevée, elle peut donc refléter une activité induite (Figure 32).

3. TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Le tableau 10 détaille les résultats obtenus aux différents tests neuropsychologiques dans les conditions donepezil et placebo. De façon générale il n'existe pas de différence significative entre les deux conditions ($p > 0,05$). On note cependant quelques différences isolées.

A un test de mémoire visuo-spatiale (*Spatial recognition memory* (SRM)), la condition donepezil (par comparaison avec la condition placebo) est associée à un pourcentage d'essais corrects significativement plus important ($p < 0,05$). A l'inverse, à un test d'attention (*Reaction Time* (RTI)), le temps mis pour l'exécution d'un mouvement simple est significativement plus élevé en condition donepezil ($p < 0,05$). Enfin à test de MDT (*Spatial working memory* (SWM)), il existe une tendance statistique indiquant que la condition donepezil est liée à un nombre plus important d'erreurs ($p = 0,05$).

	donepezil Moyenne (ET)	placebo Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo
Somnolence (échelle d'Epworth)	5,5 (3,7)	5,4 (3,5)	0,654
Efficiences cognitive globale			
ADAS-cog Score total	2,8 (1,5)	3,2 (1,7)	0,284
Mémoire			
Verbale			
Logical memory			
<i>Rappel immédiat (nombre de mots)</i>	16,8 (3,5)	16,9 (4,1)	0,868
<i>Rappel différé (nombre de mots)</i>	15,0 (4,3)	14,8 (4,9)	0,969
Memory Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT)			
<i>Total des rappels immédiats</i>	60,5 (8,5)	59,9 (7,6)	0,682
<i>Liste interférente</i>	7,9 (2,4)	7,6 (1,8)	0,555
<i>Rappel après liste interférente</i>	13,0 (2,1)	13,1 (1,9)	0,781
<i>Rappel différé</i>	13,0 (2,1)	13,0 (2,0)	0,963
<i>Reconnaissance</i>	14,5 (0,9)	14,4 (0,7)	0,581
Visuo-spatiale			
Paired associated learning (PAL)			
<i>Nombre total d'erreurs</i>	3,4 (3,4)	3,2 (3,6)	0,966
Pattern recognition memory (PRM)			
Immediate			
<i>Pourcentage d'essais corrects</i>	97,8 (5,3)	97,2 (6,3)	0,798
<i>Latence des réponses correctes (ms)</i>	1325,4 (252,9)	1349,3 (250,7)	0,829
Delayed			
<i>Pourcentage d'essais corrects</i>	92,2 (10,7)	91,7 (12,2)	0,718
<i>Latence des réponses correctes (ms)</i>	1712,7 (322,2)	1755,0 (349,2)	0,504
Delayed matching to sample (DMS)			
<i>Pourcentage d'essais corrects</i>	92,9 (6,2)	94,6 (4,3)	0,186
<i>Latence des réponses correctes (ms)</i>	2971,1 (1062,2)	2935,1 (905,2)	0,975
Spatial recognition memory (SRM)			
<i>Pourcentage d'essais corrects</i>	88,8 (7,4)	85,2 (9,5)	0,021
<i>Latence des réponses correctes (ms)</i>	1704,7 (479,9)	1726,5 (501,3)	0,629
Fonctions exécutives			
Trail Making Test			
Part A			
<i>Temps (secs)</i>	21,8 (5,5)	21,8 (6,0)	0,990
<i>Erreurs</i>	0,1 (0,3)	0,3 (0,5)	0,206
Part B			
<i>Temps (secs)</i>	51,5 (15,8)	49,7 (12,4)	0,922
<i>Erreurs</i>	0,4 (0,8)	0,3 (1,0)	0,407
Index de flexibilité (temps B - temps A)	29,8 (15,2)	28,0 (12,7)	0,750
Fluences			
<i>Phonologique 1</i>	22,4 (5,2)	24,7 (4,1)	0,125
<i>Phonologique 2</i>	16,3 (3,5)	17,6 (3,8)	0,213
<i>Sémantique</i>	31,9 (8,1)	33,4 (5,7)	0,467
<i>Ecrites</i>	31,6 (7,9)	32,7 (9,5)	0,092
Test Stroop			
<i>Lecture de mots (secs)</i>	39,4 (5,8)	38,6 (6,0)	0,421
<i>Dénomination de couleurs (secs)</i>	55,1 (7,3)	55,7 (7,8)	0,726
<i>Inhibition (secs)</i>	84,0 (15,3)	87,1 (16,8)	0,135
<i>Flexibilité (secs)</i>	100,3 (21,9)	100,9 (20,8)	0,863
<i>Index d'inhibition (secs)</i>	28,9 (10,8)	31,3 (11,6)	0,217
<i>Index de flexibilité (secs)</i>	45,2 (17,3)	45,2 (16,5)	0,729

	donepezil Moyenne (ET)	placebo Moyenne (ET)	donepezil vs. placebo
Attention et mémoire de travail			
Digit symbol substitution			
90 secs (Nombre de symboles corrects)	61,7 (13,9)	62,8 (9,7)	0,821
120 secs (Nombre de symboles corrects)	84,1 (14,8)	86,6 (14,6)	0,428
Digit span			
Empan endroit	6,8 (1,2)	6,8 (1,1)	0,895
Empan envers	5,8 (1,5)	5,7 (1,4)	0,738
Score total	19,1 (3,7)	18,9 (3,7)	0,694
Motor screening (MOT)			
Latence des réponses correctes (ms)	541,6 (85,9)	556,6 (86,6)	0,443
Reaction time (RTI)			
Temps de réaction simple (ms)	292,2 (38,9)	300,7 (50,2)	0,111
Temps de mouvement simple (ms)	291,7 (85,5)	271,1 (73,9)	0,003
Temps de réaction à 5 choix (ms)	318,4 (39,8)	322,3 (42,5)	0,629
Temps de mouvement à 5 choix (ms)	287,1 (78,8)	281,4 (73,6)	0,813
Rapid visual information processing (RVP)			
Probabilité d'atteindre une cible			
Fausses alarmes	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,809
Latence des réponses correctes (ms)	1,8 (1,9)	1,6 (1,6)	0,537
	381,3 (65,0)	384,1 (72,8)	0,861
Spatial working memory (SWM)			
Nombre d'erreurs	19,5 (14,5)	14,9 (15,2)	0,047
Stratégie employée (nombre d'essais)	21,7 (6,2)	20,1 (7,7)	0,097

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET). Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) est utilisé dans l'analyse statistique ($n = 24$ participants). Les valeurs de p significatives sont en rouge gras. La valeur proche de la significativité statistique ($p \sim 0,05$) est en orange gras. NS: non-significatif à $p \leq 0,05$; ms : millisecondes ; secs : secondes.

Tableau 10 : Comparaison des différents tests neuropsychologiques entre les conditions donepezil et placebo

CHAPITRE III

DISCUSSION DE L'ETUDE I

Le but de cette première étude a été d'identifier de potentiels marqueurs EEG dynamiques de la modulation cholinergique chez des volontaires adultes, jeunes et sains, traités par donepezil durant quinze jours. Ces marqueurs ont été étudiés au moyen de deux tâches attentionnelles de type oddball : l'une utilisant des stimuli auditifs et l'autre des stimuli visuels. Ces tâches ont été choisies car elles sont adaptées pour l'étude des processus neuronaux dynamiques sous-tendant certaines fonctions cognitives de haut niveau (Sutoh *et al.*, 2000 ; Yordanova *et al.*, 2001 ; Höller *et al.*, 2013).

Pour détecter les effets subtils liés à l'intervention pharmacologique, nous avons eu recours à deux méthodes issues de l'analyse temps-fréquence : l'ERSP et l'ITC. Lors de précédentes études utilisant un paradigme oddball, ces deux types de mesure se sont avérées suffisamment sensibles pour identifier des modifications dynamiques et subtiles de l'activité corticale chez des sujets adultes, sains, jeunes (Ko *et al.*, 2012) et âgés (Güntekin *et al.*, 2013). En effet, certains changements dans l'activité induite du signal EEG (*i.e.* analyses temps-fréquence) peuvent fournir des informations importantes sur les processus cognitifs (Makeig *et al.*, 2004) qui ne peuvent pas être extraites par simple moyennage (*i.e.* analyses de la latence et de l'amplitude des PECs) (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

Dans cette étude I, nous avons alors émis l'hypothèse que contrairement aux analyses évoquées (*i.e.* latence et amplitude), les analyses temps-fréquence (*i.e.* ERSP et ITC), sur les données issues des paradigmes oddball, fourniraient des marqueurs EEG sensibles et potentiellement spécifiques à l'effet du donepezil chez des volontaires adultes, jeunes et sains.

1. ANALYSE DES DONNEES PSYCHO-COMPORTEMENTALES ET DES PECS

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, les analyses de latence et d'amplitude de l'onde CSD-P300 du stimulus cible (Tableau 7) et du stimulus fréquent (Annexes 1 et 3) n'ont pas permis de montrer des différences entre les conditions donepezil et placebo.

Différentes études ont testé les effets du donepezil sur l'onde P300 chez des patients Alzheimer durant des paradigmes oddball. Ces études ont systématiquement reporté une diminution significative de la latence de l'onde P300 après un mois de traitement par donepezil (Revees *et al.*, 1999 ; Thomas *et al.*, 2001 ; Katada *et al.*, 2003 ; Chang *et al.*, 2014). Aussi, une latence plus courte de cette onde est connue pour être liée à une amélioration de l'efficacité des processus cognitifs tels

que la mémoire à court et long terme, l'attention et l'orientation chez les patients Alzheimer (Chang *et al.*, 2014). Il existe d'ailleurs chez ce type de patients, une corrélation négative entre la latence de la composante P300 et les performances à différentes batteries neuropsychologiques telles qu'à l'ADAS-cog, au MMSE ou encore à la WAIS (Thomas *et al.*, 2001 ; Katada *et al.*, 2003 ; Werber *et al.*, 2003).

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence dans les réponses comportementales quand les performances entre les conditions donepezil et placebo ont été comparées (Tableau 6). Nos résultats sont corroborés par la seule étude ayant à ce jour étudié l'effet du donepezil chez des adultes jeunes et sains lors d'un paradigme EEG dynamique (paradigme de reconnaissance avec délai de visages et de scènes) (Reches *et al.*, 2013). Les auteurs n'ont pas observé de différence entre les conditions donepezil et placebo pour les performances comportementales à la tâche. De même, leurs analyses de latence et d'amplitude de l'onde P300 se sont révélées infructueuses pour distinguer les deux conditions. Au vu de nos résultats et de ceux de Reches *et al.*, (2013), il est tout à fait possible que les analyses classiques de l'onde P300 (*i.e.* latence et amplitude) ne soient pas suffisamment sensibles pour révéler un effet du donepezil chez des adultes jeunes et sains.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, nous nous sommes particulièrement intéressés au stimulus distracteur afin d'identifier les effets du donepezil liés à la détection de la nouveauté. Après l'apparition d'un stimulus non cible, peu fréquent et inattendu, une onde P3a survient classiquement. Cette onde refléterait les processus attentionnels (de type bottom-up) en lien avec la détection de la nouveauté (Debener *et al.*, 2005 ; Polich et Criado, 2006) tels que les processus d'alerte (Courchesne, Hillyard et Galambos, 1975) et d'inhibition (Goldstein, Spencer et Donchin, 2002). Elle résulterait d'une réorientation non contrôlée de l'attention de la tâche en cours (*i.e.* processus de catégorisation entre stimuli fréquents et cibles) vers le stimulus distracteur (Cycowicz et Friedman, 1998 ; Goldstein, Spencer et Donchin, 2002). Nos analyses de latence et d'amplitude de l'onde CSD-P300 en lien avec le stimulus distracteur n'ont pas montré de différence entre les conditions donepezil et placebo (Tableau 9)⁷. Ces résultats suggèrent donc que le donepezil n'a pas impacté les mécanismes neuronaux sous-tendant la détection de la nouveauté.

En revanche, nous avons observé que la condition donepezil est associée à des performances comportementales significativement meilleures à la tâche attentionnelle visuelle, en particulier pour le nombre de cibles détectées et pour le taux d'omissions (d'un stimulus cible) (Tableau 8). Ces résultats corroborent les données de la littérature montrant un effet positif du donepezil sur l'attention, les fonctions exécutives, et les processus mnésiques chez des volontaires adultes, jeunes et sains (Zaninotto *et al.*, 2012).

⁷ Les analyses de latence et d'amplitude pour les stimuli fréquent (Annexes 8 et 9) et cible (Annexes 10 et 11) n'ont pas non plus montré de différence entre les conditions donepezil et placebo.

Le fait que nous ayons observé des différences entre les conditions concernant les données comportementales à la tâche visuelle (Tableau 8) mais pas à la tâche auditive (Tableau 6) peut s'expliquer par un degré de difficulté différent entre ces deux paradigmes. En effet, contrairement à la tâche oddball visuelle, la tâche auditive ne comporte pas de stimuli distracteur. Une tâche plus difficile nécessite des ressources attentionnelles plus importantes (Bourgerol, 1993; Hansenne, 2000 ; Polich, 2007). Il est donc possible que l'effet du donepezil puisse être identifiable sur le plan comportemental chez les participants de l'étude I uniquement lorsque les ressources attentionnelles allouées à la tâche sont importantes. Cette hypothèse est toutefois contredite par les performances aux tests neuropsychologiques.

L'évaluation neuropsychologique a montré que, globalement, il n'existe pas de différence significative entre les conditions donepezil et placebo. Si l'effet du donepezil est d'avantage marqué lors de la réalisation d'une tâche cognitive plus difficile et donc nécessitant plus de ressources cognitives, nous aurions dû observer des différences entre les deux conditions à des tests neuropsychologiques complexes tels qu'au *Trail Making Test* (partie B) ou au Test Stroop (partie flexibilité) (Tableau 10).

Nous avons toutefois observé quelques différences isolées qui apparaissent contradictoires. La condition donepezil est associée à de meilleures performances à un test de mémoire visuo-spatiale (le *Spatial recognition memory* (SRM)). A l'inverse, à un test attentionnel (le *Reaction Time* (RTI)), le temps mis pour l'exécution d'un mouvement simple est significativement plus élevé en condition donepezil. Ces deux résultats doivent être considérés avec une extrême prudence compte-tenu du nombre de variables impliquées dans l'analyse statistique.

Nous aurions pu nous attendre à d'avantage de différences dans les performances aux tests neuropsychologiques entre les deux conditions, compte-tenu du fait que le donepezil (en prise unique) est connu pour améliorer l'efficacité cognitive globale chez des adultes, jeunes et sains (Zaninotto *et al.*, 2012).

Néanmoins, d'autres données de la littérature viennent corroborer nos résultats. Une étude a révélé une absence d'effet de ce médicament (5 mg en prise unique) sur le fonctionnement exécutif, en particulier sur les capacités de flexibilité mentale, chez des sujets adultes, jeunes et sains (Nathan *et al.*, 2001). De même, il a récemment été observé que l'administration d'une dose de donepezil (5mg) n'améliore pas les performances cognitives à la CANTAB de sujets âgés sains (Kuzmickiene *et Kaubrys*, 2015).

Des effets négatifs du donepezil (5 mg/jour pendant 15 jours) sur la cognition, en particulier sur la vitesse de traitement de l'information, sur l'attention et sur la mémoire à court terme, ont également été reportés chez des adultes âgés et sains (Beglinger *et al.*, 2004 ; 2005). Chez ce même

type de participants, Balsters *et al.*, (2011) ont décrit des effets délétères de ce médicament (5 mg/jour pendant 4 semaines) sur les performances en mémoire visuelle.

En résumé, les analyses de latence et d'amplitude de l'onde P300 et l'évaluation neuropsychologique n'ont pas permis d'objectiver les effets potentiels du donepezil chez les participants de l'étude I. En revanche, nos analyses CSD-ITC et -ERSP ont permis de distinguer des activités évoquées ainsi que des activités induites modulées par ce traitement. Dans un premier temps nous discuterons les activités évoquées identifiées avec les analyses temps-fréquence dans les deux tâches attentionnelles. Dans un second temps, nous discuterons les activités induites émanant de ce type d'analyse.

2. ANALYSES TEMPS-FREQUENCE DES ACTIVITES EVOQUEES

2.1 LES BANDES DELTA (2-4 HZ) ET THETA (5-7 HZ)

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, une δ/θ -ERS a été observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales (autour de 300 ms) dans les deux conditions pour le stimulus cible (Figure 30B, CP 5).

Une étude EEG, utilisant un paradigme oddball visuel, a précédemment montré qu'une δ -ERS (0,5-3,5 Hz) survient sur les régions centropariétales durant la détection d'un stimulus cible (de 0 à 500 ms par rapport à l'apparition du stimulus). Cette δ -ERS est plus faible chez des sujets normaux âgés sains par comparaison à des sujets contrôles jeunes et sains (Xu *et al.*, 2011). Xu *et al.*, (2011) ont suggéré qu'une plus faible δ -ERS sur les régions centropariétales est liée à un recrutement plus important d'aires corticales permettant la mobilisation de plus de ressources attentionnelles pour la détection du stimulus cible. Dans notre étude, nous avons observé une δ/θ -ERS (4 Hz) plus faible sur des électrodes pariétales gauches dans la condition donepezil (Figure 30C, CP 5). Compte-tenu du fait qu'une ERS constitue un état de désactivation corticale (Steriade et Llinás, 1988 ; Pfurtscheller, 1992 ; Pfurtscheller, Stancak et Neuper, 1996^b), notre observation suggère qu'un nombre plus important de neurones étaient activés dans les régions pariétales lors du traitement du stimulus cible dans la condition donepezil.

Il a été montré que l'ACh inhibe les réseaux neuronaux au sein du cortex pariétal postérieur. Cette inhibition favoriserait la suppression d'informations dans la MDT afin de promouvoir le traitement plus efficient de nouvelles informations (Broussard, 2012). De plus, en EEG *resting-state*,

le donepezil est associé à une diminution de l'activité δ chez les patients Alzheimer (Balkan *et al.*, 2003). Dans notre étude, la plus faible δ/θ -ERS constatée dans la condition donepezil suggère une mobilisation des ressources attentionnelles plus importante pour le traitement du stimulus cible (Xu *et al.*, 2011). Nous suggérons que cet effet est consécutif à l'inhibition du cortex pariétal postérieur.

Nous avons aussi montré que la δ/θ -ERS (observée sur les électrodes pariétales autour de 300 ms pour le stimulus cible) est associée à une valeur élevée d'ITC (*i.e.* une activité évoquée).

Lors de paradigmes oddball, il a été suggéré que les oscillations δ et θ survenant autour de 300 ms sous-tendent l'onde P300 (Basar-Eroglu et Demiralp, 2001; Mazaheri et Picton, 2005; Bernat *et al.*, 2007). Une θ -ERS apparaissant sur les régions frontales autour de 300 ms est classiquement associée aux processus mnésiques et attentionnels (Mazaheri et Picton, 2005; Missonnier *et al.*, 2006). De plus, une étude en magnétoélectroencéphalographie utilisant un paradigme oddball auditif a montré qu'une δ -ERS, observée sur les régions frontales, centrales et pariétales, est impliquée dans l'attention auditive ainsi que dans les processus de mise à jour en mémoire (Ishii *et al.*, 2009).

Dans notre étude, les analyses de l'onde CSD-P300 (*i.e.* latence et amplitude) du stimulus cible n'ont pas montré de différence entre les conditions donepezil et placebo. Les analyses temps-fréquence basées sur les CSD-ITC et -ERSP semblent confirmer les résultats de la littérature, à savoir que l'onde P300 est contenue dans les bandes de fréquences δ et θ . Les différences localisées sur les électrodes pariétales pour cette δ/θ -ERS suggèrent donc que les ressources attentionnelles requises pour la détection du stimulus cible diffèrent également entre les deux conditions. De plus, le fait qu'aucune topographie de scalp (expliquant au moins 5% de la variance) n'émerge de l'ACP pour le stimulus fréquent (dans les bandes δ/θ autour de 300 ms ; Annexe 7) confirme que les patterns électrophysiologiques observés pour le stimulus cible (*i.e.* δ/θ -ERS autour de 300 ms) peuvent être imputables à des mécanismes attentionnels en général et en particulier à l'onde P300.

Par ailleurs, les différences observées pour le stimulus cible pour cette δ/θ -ERS autour de 300 ms sont localisées sur des électrodes pariétales gauches, c'est-à-dire sur l'hémisphère controlatéral à la réponse motrice de l'index droit et à peu près au même moment que celle-ci (*i.e.* autour de 330 ms). Le fait la δ/θ -ERS survienne sur l'hémisphère controlatéral à l'acte moteur suggère une réponse complexe combinant une composante motrice et des processus cognitifs, qui diffèrent entre les deux conditions. Cette hypothèse est corroborée par nos analyses portant sur les données CSD-ERSP du stimulus cible concernant uniquement les réponses de la main gauche (Annexe 4). Nous observons sur ces topographies que la δ/θ -ERS est également présente sur les électrodes pariétales autour de 300 ms (et dans les deux conditions) même si celle-ci est cette fois-ci latéralisée sur l'hémisphère droit. Cette observation confirme donc que la composante attentionnelle est combinée à une composante motrice.

Le calage de phase (*i.e.* activité évoquée) observée pour cette δ/θ -ERS peut être associé à la réinitialisation du traitement initial de l'information auditive (*i.e.* un rebond de l'activation corticale initiale en lien avec l'attention et le traitement perceptivo-moteur). Cela coïnciderait avec le rôle physiologique de l'onde P300 (*i.e.* une désactivation corticale). Par conséquent, une plus faible δ/θ -ERS dans la condition donepezil est suggestive d'un traitement actif et prolongé de l'information auditive (attention et perception) et de la transformation sensori-motrice.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, nous avons observé une δ/θ -ERS sur les électrodes préfrontales (potentiellement identifiée comme une activité évoquée) dans les deux conditions environ 550 ms après la survenue du stimulus distracteur (Figure 34B, CP 2). Cette activité est survenue dans la fenêtre temporelle attentionnelle (*i.e.* 350-600 ms) et peut par conséquent être mise en relation avec les données de la littérature décrivant une δ/θ -ERS (autour de 300 ms) qui sous-tend l'activité de l'onde P300 (Basar-Eroglu et Demiralp, 2001; Mazaheri et Picton, 2005). Ce dernier commentaire est appuyé par notre analyse des données CSD-ERSP du stimulus cible qui montre une δ/θ -ERS dans les régions centropariétales autour de 400 ms (Annexe 14, CP 5).

Comme décrit précédemment, cette δ/θ -ERS peut être associée aux processus mnésiques et attentionnels en général (Mazaheri et Picton, 2005 ; Missonnier *et al.*, 2006). En particulier, elle serait impliquée dans le contrôle cognitif (Cavanagh et Frank, 2014), dans les processus de MDT (Cavanagh, Zambrano-Vazquez et Allen, 2012; Itthipuripat, Wessel et Aron, 2013), et dans l'encodage de nouvelles informations en mémoire épisodique (Klimesch *et al.*, 1994 ; Klimesch *et al.*, 1996 ; Gevins *et al.*, 1997).

Dans notre étude, cette synchronisation liée au stimulus distracteur (*i.e.* une δ/θ -ERS autour de 550 ms) est plus ample en condition donepezil (Figure 34C, CP 2). Ceci est évocateur de processus attentionnels et mnésiques plus efficaces lors de la détection de la nouveauté. En effet, durant un paradigme oddball visuel à trois stimuli, la survenue d'un stimulus distracteur est associée à une réponse d'orientation attentionnelle (Bledowski *et al.*, 2004^a) et probablement à l'inhibition de la réponse motrice (Bočková *et al.*, 2013). Ces processus cognitifs seraient sous-tendus par l'activation de neurones au sein du cortex préfrontal (Bledowski *et al.*, 2004^a; Bocquillon *et al.*, 2011) et du noyau subthalamique (Aron et Poldrack, 2006 ; Aron *et al.*, 2007 ; Baláz *et al.*, 2010). Les connections thalamo-corticales peuvent aussi jouer un rôle important dans les fonctions cognitives de haut-niveau telle comme la MDT (Sarnthein *et al.*, 2005). Nos résultats suggèrent que le donepezil augmente la sélectivité et l'efficacité des neurones au sein de la boucle thalamo-corticale, il en résulterait une meilleure inhibition des informations non pertinentes. Cette hypothèse est en accord avec les résultats de certaines études montrant que les processus attentionnels sont liés à l'activation de fibres cholinergiques en provenance du cerveau antérieur basal (Sarter, Gehring et Kozak, 2006 ; Klingenberg, Sambeth et Blokland, 2011), dont les neurones projettent vers l'ensemble du cortex cérébral (Détári, Rasmusson et Semba, 1999) incluant le cortex préfrontal (Proulx *et al.*, 2014). Ces

fibres auraient un rôle clé dans les mécanismes de synchronisation (oscillation EEG lentes 1-6 Hz) et de désynchronisation (oscillations EEG rapides > 14 Hz) des rythmes EEG (Steriade, 1993). Elles influenceraient l'activité corticale par le biais du thalamus (Détári, Rasmusson et Semba, 1999; Pita-Almenar *et al.*, 2014).

Dans notre étude, nous suggérons que le donepezil a modulé l'amplitude des oscillations δ et θ au sein des régions frontales et qu'il a contribué à un état de désactivation corticale de ces rythmes lents (Pfurtscheller, 1992). L'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le cortex frontal provoqué par le médicament pourrait expliquer cette synchronisation plus élevée (Bohnen *et al.*, 2005). Au total, le donepezil aurait modulé les réseaux neuronaux cholinergiques impliqués dans la détection de la nouveauté.

2.2 LA BANDE ALPHA (8-14 HZ)

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, nous avons identifié une α -ERS autour de 100 ms pour le stimulus cible (Figure 30B, CP 4) ainsi qu'une θ/α -ERS pour le stimulus fréquent (Annexe 7, CP2). Ces activités ont été identifiées comme évoquées à la fois pour le stimulus cible (Figure 28, encadré vert) et pour le stimulus fréquent (Annexe 5, encadré vert) puisqu'elles sont associées à des valeurs élevées d'ITC.

En utilisant une méthodologie similaire à la notre (*i.e.* une ACP sur des données CSD-ERSP issues d'un paradigme oddball auditif), Kayser *et al.*, (2014) ont observé chez des adultes, jeunes et sains une δ/θ -ERS à environ 130 ms au niveau des électrodes centrales, temporales et pariétales. Cette δ/θ -ERS a été observée à la fois pour le stimulus cible et pour le stimulus fréquent et a été associée à l'onde N100. Cette onde pré-attentive est liée aux traitements perceptifs du stimulus (Butler, 1968) tels que l'évaluation des ses caractéristiques physiques sonores (Divis et Zerlin, 1966). Ses paramètres (*i.e.* amplitude et latence) peuvent varier en fonction des caractéristiques du stimulus (intensité, intervalle en deux stimuli) mais aussi en fonction de l'état mental du sujet (niveau d'éveil et attention sélective) (Rosburg, Boutros et Ford, 2008). Nos résultats issus des analyses temps-fréquence (*i.e.* ACP sur les données CSD-ERSP) se rapprochent de ceux observés par Kayser *et al.*, (2014) et suggèrent que les ERSs identifiées dans les bandes θ/α sont associées à la composante N100.

Pour le stimulus cible, nous avons également observé que la condition donepezil est associée à une α -ERS (autour de 100 ms) plus importante sur une électrode temporale (Figure 30C, CP4). La présentation d'un stimulus auditif engendre une onde N100 dont les générateurs sont localisés au niveau des cortex auditif primaire et associatif, tous deux situés au sein de lobe temporal (Zouridakis *et al.*, 1998 ; Godey *et al.*, 2001). De plus, la synchronisation des phases dans la bande α est connue

pour être impliquée dans la génération de l'onde N100 (Haig et Gordon, 1998). Une étude a également montré que le calage de phases dans la bande α et dans les régions temporelles bi-latérales est lié à la détection de stimuli auditifs dans le cortex auditif humain (Hsiao *et al.*, 2009). Dans notre étude, les analyses de latence et d'amplitude de l'onde N100 pour le stimulus cible (Annexe 2) n'ont pas montré de différence entre les conditions donepezil et placebo. Néanmoins, nous retrouvons, dans le domaine temps-fréquence, des différences sur des patterns électrophysiologiques sous-tendant l'onde N100. Ceci est un argument en faveur du fait que, contrairement aux analyses en PEC, les analyses CSD-ERSP et -ITC sont sensibles pour identifier des différences subtiles liées à la modulation cholinergique chez des adultes, jeunes et sains traités par donepezil.

La différence inter-conditions que nous observons pour cette α -ERS suggèrent que le donepezil améliore les processus auditifs primaires lors de la détection du stimulus cible. Cet effet est probablement consécutif à l'augmentation de la concentration en ACh dans les régions frontotemporales induite par le médicament (Bressler *et al.*, 2008 ; Ko *et al.*, 2012).

Cette hypothèse est corroborée par les résultats issus des études animales et humaines.

Chez le rat, une augmentation de la libération d'ACh a été observée dans le cortex frontal et l'hippocampe pendant la détection d'un stimulus sensoriel nouveau (Acquas *et al.*, 1996; Miranda *et al.*, 2000). Une autre étude a aussi montré que le donepezil améliore les mécanismes impliqués dans le traitement des informations sensorielles (auditives) chez le rongeur (Klinkenberg *et al.*, 2013).

Chez l'homme, une étude en IRMf chez des patients Alzheimer a révélé que le donepezil peut améliorer les réponses perceptives et augmenter les habilités d'encodage en MDT (Kircher *et al.*, 2005). De même chez des volontaires sains, la physostigmine (un IACHÉ) améliore les performances en MDT visuelle en augmentant la sélectivité des réponses neuronales dans le cortex visuel durant la phase d'encodage d'informations (Furey, Pietrini et Haxby, 2000).

La modulation cholinergique que nous observons dans la bande α peut être liée à des modifications de la sélectivité des processus perceptifs qui engendreraient à leur tour des changements dans les performances en MDT (Furey, Pietrini et Haxby, 2000). Toutefois, cette hypothèse n'est pas appuyée par l'évaluation neuropsychologique puisque nous n'observons aucune différence significative entre les conditions donepezil et placebo pour les subtests évaluant la MDT (Tableau 10).

Ainsi, nous suggérons que le donepezil augmente la sélectivité et l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement de l'information. Ce traitement permettrait une inhibition plus efficace des informations non pertinentes et de l'activité corticale. Il en résulterait une activation corticale plus faible et des performances psycho-comportementales équivalentes dans les deux conditions.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, une α -ERS est survenue autour de 150 ms pour le stimulus distracteur (Figure 34B, CP 5) et pour le stimulus cible (Annexe 14, CP 4) sur les électrodes

pariéto-occipitales dans les deux conditions. Ces activités ont été identifiées comme évoquées à la fois pour le stimulus distracteur (Figure 32, encadré vert) et pour le stimulus cible (Annexe 12) car elles sont associées à des valeurs élevées d'ITC.

Nous pouvons faire le parallèle avec les données obtenues dans la tâche auditive, où une α -ERS a été observée autour de 100 ms pour le stimulus cible dans les régions temporales (cortex auditif). Dans cette seconde tâche, nous suggérons que les α -ERS observées précocement (autour de 150 ms) au niveau des zones pariéto-occipitales à la fois pour les stimuli distracteur et cible sont liées à une onde N100 survenant lors de la perception du stimulus visuel au sein du cortex occipital (cortex visuel).

Pour le stimulus distracteur, nous avons montré que cette α -ERS (autour de 150 ms) est plus importante en condition donepezil au niveau d'une électrode pariétale (Figure 34C, CP 5). Cette différence apparaît donc sur une zone proche du cortex visuel. Lors de la discussion des données de la tâche auditive (dans cette même section), nous avons suggéré que le donepezil module la sélectivité des réponses neuronales dans le cortex auditif durant la phase d'encodage d'informations liée au stimulus cible. Ce commentaire a été appuyé par une étude ayant montré que la physostigmine, un médicament ayant le même mécanisme d'action que le donepezil, contribue à l'amélioration des aptitudes en MDT visuelle chez des sujets sains en augmentant la sélectivité des réponses neuronales dans le cortex visuel durant la phase d'encodage des informations (Furey, Pietrini et Haxby, 2000). Au vu de nos résultats pour le stimulus distracteur dans la tâche attentionnelle visuelle, nous suggérons que le donepezil améliore également cette sélectivité des réponses neuronales lors de la détection de la nouveauté.

3. ANALYSES TEMPS-FREQUENCE DES ACTIVITES INDUITES

3.1 LES BANDES DELTA (2-4 HZ) ET THETA (5-7 HZ)

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, autour de 700 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS (Figure 30B, CP3), identifiée comme une activité induite, est apparue plus faible en condition donepezil, en particulier sur les électrodes frontales (Figure 30C, CP3).

Une augmentation de l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les régions frontales (le cortex cingulaire antérieur et postérieur ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral) a été observée en utilisant la TEP chez des patients Alzheimer traités par donepezil (Bohnen *et al.*, 2005).

Chez le rat, il a été montré, lors d'un paradigme oddball auditif, que des lésions du noyau basal de Meynert sont associées à une δ/θ -ERS plus importante au sein du cortex frontal (de 100 jusque 700 ms après l'apparition du stimulus cible) (Sanchez-Alavez *et al.*, 2014).

Dans notre étude, le fait qu'il existe une δ/θ -ERS moins intense en condition donepezil suggère le blocage des composantes rythmiques EEG de basses fréquences et reflète un état d'activation cortical (Steriade et Llinás, 1988). Ces effets pourraient être imputables à l'inhibition de l'acétylcholinestérase provoquée par le traitement (Bohnen *et al.*, 2005).

Cependant, cette δ/θ -ERS est survenue sur des zones du scalp proches des yeux (*i.e.* préfrontales) et a une latence tardive par rapport à l'apparition du stimulus cible. Il est donc possible que ces activités correspondent également à des mouvements oculaires de faible amplitude (Cordones *et al.*, 2013). Cela expliquerait pourquoi nous les observons aussi dans l'ACP portant sur les données CSD-ERSP du stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo (Annexe 7, CP4).

Ces topographies de scalp tardives (pour les stimuli fréquent et cible et dans les deux conditions) pourraient aussi refléter une δ/θ -ERD largement distribuée sur le scalp après qu'une diminution de la vigilance ait réactivé les rythmes lents (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993). Le fait que cette δ/θ -ERD soit plus importante en condition donepezil (sur les électrodes fronto-pariétales droites) pour le stimulus cible (Figure 30C, CP 3) pourrait refléter une diminution de vigilance plus rapide (après la détection du stimulus) par comparaison à la condition placebo.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, nous avons identifié une δ/θ -ERS sur les électrodes préfrontales autour de 550 ms pour le stimulus distracteur (dans les deux conditions) (Figure 34B, CP 2). Cette composante (*i.e.* CP 2) a potentiellement été identifiée comme une activité induite (Figure 32). La δ/θ -ERS étant plus importante en condition donepezil, il est possible que le médicament provoque une inhibition moins importante du cortex préfrontal lors du traitement actif des

informations liées au stimulus distracteur. Nous suggérons que le donepezil a augmenté la sélectivité des aires corticales préfrontales requises pour l'inhibition du stimulus distracteur (Bledowski *et al.*, 2004^a; Bocquillon *et al.*, 2011; Bočková *et al.*, 2013). Il en résulterait une inhibition comportementale tout aussi efficiente (que dans la condition placebo). Ce dernier postulat est d'ailleurs corroboré par l'absence de différence entre les deux conditions à un test neuropsychologique mesurant les capacités d'inhibition mentale (*i.e.* test de Stroop).

Néanmoins, comme dans la tâche auditive, il est possible que la CP 2 (Figure 34B) objectivée pour le stimulus distracteur dans cette tâche visuelle traduise également (1) des mouvements oculaires de faible amplitude ou alors (2) une δ/θ -ERD largement distribuée sur le scalp reflétant une baisse de vigilance (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993) qui ne serait pas modulée par le donepezil (Figure 34C, CP2).

Par ailleurs, par comparaison à la tâche auditive, nous observons le même pattern d'activité (*i.e.* une δ/θ -ERS /-ERD tardive) pour le stimulus cible dans cette tâche visuelle (Annexe 14B, CP 3). Par conséquent, les mêmes interprétations électrophysiologiques peuvent être déduites. De plus, le fait que la δ/θ -ERD soit plus importante en condition donepezil (sur une électrode pariétale) pourrait refléter une diminution de vigilance plus rapide (après la détection du stimulus) par comparaison à la condition placebo (Annexe 14C, CP 3) (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

3.2 LA BANDE ALPHA (8-14 Hz)

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, une α/β -ERD a été observée, pour le stimulus cible (dans les deux conditions), sur les électrodes centropariétales (en particulier sur l'hémisphère gauche) autour de 400 ms (après l'apparition du stimulus) (Figure 30B, CP2). Cette α/β -ERD ne diffère pas entre les deux conditions (Figure 30C, CP 2).

Une ERD a été associée à une diminution de l'activité spectrale dans la bande α par rapport à la ligne de base pré-stimulus (*i.e.* avant l'apparition du stimulus) (Tenke *et al.*, 2015). Une étude récente utilisant une tâche oddball auditive chez des adultes, jeunes et sains a montré que les mesures CSD-ERSP sont adaptées pour mettre en évidence une α -ERD pour le stimulus cible (Kayser *et al.*, 2014). En effet, en appliquant une ACP sur les données CSD-ERSP, les auteurs ont observés une α -ERD (9 Hz) sur les électrodes centropariétales environ 600 ms après l'apparition du stimulus. Cette α -ERD a été retrouvée pour le stimulus cible mais pas pour le stimulus fréquent.

Dans notre étude, nous avons utilisé la même méthodologie que celle de Kayser *et al.*, (2014) (*i.e.* une ACP sur les données CSD-ERSP) et nous observons des patterns électrophysiologiques

similaires dans les conditions donepezil et placebo pour le stimulus cible (*i.e.* présence d'une α -ERD) (Figure 30B, CP 2) et pour le stimulus fréquent (*i.e.* absence d' α -ERD) (Annexe 7B, CP3).

Globalement, les oscillations liées à l'événement dans la bande α sont connues pour refléter des processus de contrôle corticaux inhibiteurs (Uhlhaas et Singer, 2010). Plus particulièrement, l' α -ERD (autour de 300 ms après la survenue d'un stimulus cible) correspond au relâchement de l'inhibition corticale et de l'activation synchronisée de réseaux corticaux qui sont dépendants de la tâche cognitive (Klimesch *et al.*, 2007). Cette désynchronisation (250-450 ms) est également connue pour être liée à la composante P300 (Peng *et al.*, 2012). Il existe effectivement une corrélation positive entre l'amplitude de l' α -ERD et les ressources attentionnelles et mnésiques allouées durant un paradigme oddball (Klimesch, 1999).

Dans notre étude, la présence d'une α -ERD similaire dans les conditions donepezil et placebo pour le stimulus cible (Figure 30C, CP 2) suggère que le donepezil ne contribue pas à recruter davantage de neurones pour promouvoir des mécanismes attentionnels plus efficaces. En d'autres termes, ce médicament ne semble pas moduler les processus cognitifs de type top-down (Koh *et al.*, 2011).

Par ailleurs, une α -ERD a également été associée à l'activation d'aires corticales impliquées dans les processus sensoriels et dans la production d'une réponse comportementale (Pfurtscheller, 1992). La présence, dans notre étude, d'une α/β -ERD (pour le stimulus cible) latéralisée sur l'hémisphère gauche pour des sujets droitiers et survenant à peu près au moment de la réponse motrice corrobore ces données de la littérature. Nous pensons que l' α/β -ERD que nous observons dans la tâche attentionnelle pourrait refléter une réponse complexe, combinant une composante motrice et des processus cognitifs, qui ne diffèrent pas entre nos deux conditions (Figure 30C, CP 2).

En outre, il est établi que l'ACh contribue au blocage des oscillations lentes et favorise la désynchronisation des rythmes EEG (Steriade, 1993). De plus, les neurones cholinergiques projettent leurs fibres du cerveau antérieur basal vers le thalamus et le néocortex (Mesulam, 2004). Étant donné que les activités induites reflètent des interactions thalamo-corticales (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999), nous aurions pu nous attendre à ce que le donepezil module cette α -ERD liée au stimulus cible.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, une α -ERS a été observée autour de 400 ms sur les électrodes frontales (dans les deux conditions) pour le stimulus distracteur (Figure 34B, CP 3).

Une α -ERS a été décrite durant des périodes d'inactivité mentale (Klimesch, 1996). Celle-ci aurait un rôle dans l'introduction d'effets inhibiteurs sur le cortex. Elle pourrait bloquer la recherche

en mémoire d'informations non pertinentes dans une partie d'un réseau neuronal (Klimesch, 1996). L'amplitude de l' α -ERS est aussi corrélée positivement à l'efficacité des processus de contrôle de l'inhibition comportementale (Klimesch, Sauseng et Hanslmayr, 2007).

Le fait que nous observions une α -ERS plus importante dans la condition donepezil, sur les électrodes frontales, pour le stimulus distracteur (Figure 34C, CP 3), suggère que les processus d'inhibition de l'information non pertinente apparaissent plus efficaces dans cette condition (par comparaison à la condition placebo).

Plus tardivement (à environ 1600 ms), l'ACP a mis en évidence une ERS sur les électrodes pariéto-occipitales (Figure 34B, CP 4) qui est plus importante en condition donepezil (Figure 34C, CP 4). Nous n'avons pas identifié de différence dans l' α -ERD observée autour de 400 ms sur les électrodes pariéto-occipitales entre les deux conditions (Figures 34B et C, CP 3). Ceci veut dire, que pour les deux conditions, le même réseau (nombre de neurones) est impliqué dans le traitement de l'information. En revanche, le fait que nous observions une α -ERS tardive sur ces régions (*i.e.* pariéto-occipitales) plus importante en condition donepezil (par comparaison à la condition placebo) est évocateur d'un traitement actif des informations non pertinentes (*i.e.* distracteur) plus court.

3.3 LA BANDE BETA (15-30 Hz)

Dans **la tâche attentionnelle auditive**, une activité induite (reflétée par une β -ERS sur des électrodes frontales autour de 400 ms ; Figure 30B, CP 2) est plus importante en condition donepezil pour le stimulus cible (Figure 30C, CP 2). Cette activité est observée juste après la réponse du doigt (*i.e.* autour de 330 ms). Les activités dans la bande β sont connues pour être liées à la réponse motrice (Pfurtscheller *et al.*, 1998 ; Houdayer *et al.*, 2006 ; Jurkiewicz *et al.*, 2006). Toutefois, la β -ERS qui est classiquement décrite dans la littérature ne survient que lors des premières secondes qui suivent la fin d'un mouvement volontaire. Celle que nous observons dans notre protocole apparaît donc trop précocement (*i.e.* autour de 400 ms) pour être liée à la réponse motrice. De plus, dans notre étude, le comportement moteur des participants est conditionné par la procédure expérimentale ; leur réponse motrice n'est donc pas complètement volontaire.

Plus récemment, des études utilisant des paradigmes attentionnels ont montré que les oscillations dans la bande β peuvent être également impliquées dans certains processus cognitifs. Toutefois des résultats contradictoires ont été reportés. Certaines études ont identifié une β -ERS (Onton *et al.*, 2005 ; Kukleta *et al.*, 2009), alors que d'autres ont observé une β -ERD (Cacace et McFarland, 2003 ; Mazaheri et Picton, 2005).

En particulier, la β -ERS serait impliquée dans les processus d'attention volontaire (Buschman et Miller, 2007) ainsi que dans les processus d'encodage et de consolidation des informations (Cheron *et al.*, 2007). Ces synchronisations contribueraient également au traitement élaboré d'informations sensorielles (Hong *et al.*, 2008) ainsi qu'à la détection de la nouveauté (Haenschel *et al.*, 2000). Dans le cadre d'un paradigme oddball, une β -ERS plus ample sur les régions frontales (pour le stimulus cible) a été associée à des fonctions cognitives de haut-niveau plus efficaces (telle que l'attention) (Güntekin *et al.*, 2013). Dans notre étude, une β -ERS plus importante pour le stimulus cible dans la condition donepezil (sur les électrodes frontales) serait donc le reflet de processus attentionnels et de mise en mémoire plus efficaces. Toutefois, ce postulat demande à être confirmé compte-tenu des données contradictoires de la littérature pour cette bande de fréquence.

Plus tardivement après l'apparition du stimulus cible, notre ACP sur les données CSD-ERSP met également en évidence plusieurs activités induites dans la bande β autour de 900 ms. Une β -ERS sur les électrodes frontales et pariéto-occipitales (Figure 30B, CP 1) apparaît plus faible en condition donepezil (Figure 30C, CP 1). A l'inverse, une β -ERD sur des électrodes temporopariétales (Figure 30B, CP 1) est plus importante dans cette condition (Figure 30C, CP1).

Précédemment, durant une tâche oddball auditive, il a été montré qu'une β -ERS au niveau des régions frontotemporales (de 750 à 1000 ms après la survenue du stimulus cible) et occipitales (de 500 à 750 ms) est significativement plus faible chez des patients schizophrènes par comparaison à des adultes, jeunes et sains (Fujimoto *et al.*, 2012). Parallèlement, les auteurs ont observé une β -ERD (de 750 à 1000 ms) plus importante au niveau des régions frontales postérieures, temporales et pariétales chez ces patients. Des altérations dans la connectivité fonctionnelle de nombreux réseaux neuronaux ont été observées dans la schizophrénie (Uhlhaas, 2013). Cette pathologie est également caractérisée par une diminution de l'amplitude et de la synchronisation des phases des oscillations neuronales durant des tâches cognitives (Uhlhaas et Singer, 2010). Dans la bande β en particulier, une étude réalisée chez des patients schizophrènes a reporté une réduction de la synchronisation des phases durant une tâche visuoperceptive (Uhlhaas *et al.*, 2006).

Nous admettons qu'il est difficile de faire l'analogie entre nos données électrophysiologiques enregistrées chez des adultes jeunes et sains avec celles issues de patients schizophrènes. De plus dans l'étude de Fujimoto *et al.*, (2012), tous les patients ont été traités par anti-psychothiques et les effets de telles substances peuvent aussi contribuer à des modifications des oscillations neuronales (Fehr *et al.*, 2001). Néanmoins, à notre connaissance, ce travail de Fujimoto *et al.*, (2012) est le seul à avoir reporté des β -ERS/ -ERD si tardives durant un paradigme oddball. Ainsi sur la base des résultats de cette étude, nous suggérons que les patterns de β -ERS et -ERD que nous observons dans notre étude pour la condition donepezil (liés au stimulus cible) sont associés à des modulations de la synchronisation neuronale dans différents réseaux corticaux. Cette hypothèse reste donc à confirmer compte-tenu du

fait que (1) ces activités β tardives se produisent presque une seconde après l'apparition du stimulus cible et (2) qu'il existe un manque de données dans la littérature pour étayer notre discussion.

Contrairement à notre étude, le paradigme auditif oddball utilisé par Fujimoto *et al.*, (2012) ne requiert pas de réponse motrice (comptage mental des stimuli cibles). La β -ERS que nous avons identifiée pourraient également refléter une ERS post-mouvement qui est classiquement décrite dans la littérature pour être liée à la réinitialisation du traitement cortical des afférences somato-sensorielles en lien avec le mouvement du doigt (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999 ; Houdayer *et al.*, 2006 ; Jurkiewicz *et al.*, 2006). Si nous comparons les topographies de scalp CSD-ERSP pour les réponses de la main droite (Figure 29, encadré violet) et celles de la main gauche (Annexe 4), nous constatons que la β -ERS (autour de 900 ms) observée sur les électrodes frontocentrales apparaît de manière controlatérale à la réponse motrice. L'ACh joue un rôle dans les comportements moteurs principalement parce que de nombreuses fibres cholinergiques en provenance du noyau basal de Meynert projettent vers l'ensemble du cortex (incluant le cortex moteur) (Conner *et al.*, 2003 ; Berg *et al.*, 2005). Par conséquent, les différences identifiées entre les conditions donepezil et placebo auraient pu s'expliquer l'augmentation d'ACh produite par le donepezil. Néanmoins, l'ACP sur les données CSD-ERSP du stimulus fréquent (Annexe 7B, CP1) montre également des activités β tardives similaires à celles observées pour le stimulus cible. Comme l'apparition d'un stimulus fréquent ne requiert pas de réponse motrice, les patterns électrophysiologiques tardifs observés dans la bande β pour le stimulus cible ne peuvent pas être entièrement imputables à la réponse motrice.

En résumé, comme le donepezil réduit la β -ERS dans les régions frontales, pariétales et occipitales (autour de 900 ms pour le stimulus cible), nous supposons qu'il prolonge le traitement actif de l'information en lien avec les afférences somato-motrices. L'augmentation de la β -ERD dans les régions temporopariétales pour la condition donepezil suggère également que ce traitement prolonge le traitement actif de l'information en lien avec les afférences somato-sensorielles.

Dans **la tâche attentionnelle visuelle**, une α/β -ERS a été observée dans les deux conditions, pour le stimulus distracteur (autour de 900 ms), sur les électrodes frontales, pariétales et occipitales (Figure 34B, CP 1). Cette ERS est moins importante en condition donepezil sur les électrodes pariéto-occipitales (Figure 34C, CP 1). Ainsi, nous supposons que d'avantage de neurones étaient activés dans les régions pariétales et occipitales dans la condition donepezil. Le lobe occipital étant le siège du cortex visuel, nous suggérons donc que le donepezil a prolongé le traitement actif de l'information en lien avec les afférences somato-sensorielles.

3.4 LA BANDE GAMMA (31-45 Hz)

Dans **les tâches attentionnelles auditive et visuelle**, nos ACP sur les données CSD-ERSP n'ont pas permis d'identifier des patterns électrophysiologiques pertinents dans la bande γ pour les différents stimuli (*i.e.* fréquent, cible ou distracteur).

Nous avons choisi d'intégrer cette bande de fréquence dans les analyses car une étude EEG utilisant un paradigme oddball a déjà montré que les réponses oscillatoires dans la bande γ sont fortement corrélées à l'onde P300 (Gurtubay *et al.*, 2001). De plus la modulation cholinergique jouerait un rôle important dans les oscillations γ , en particulier dans la synchronisation des réponses neuronales (Rodriguez *et al.*, 2004).

4. SYNTHÈSE DES RESULTATS DE L'ÉTUDE I

Les transformations CSD sur les données ITC et ERSP ainsi que les ACP sur les données CSD-ERSP nous ont permis d'identifier des différences entre les conditions donepezil et placebo chez des volontaires adultes, jeunes et sains dans les tâches attentionnelles auditive (pour le stimulus cible en particulier) et visuelle (pour le stimulus distracteur en particulier).

Alors que les analyses de latence et d'amplitude des ondes CSD-P300 et CSD-N100 n'ont pas révélé de différence inter-conditions, les analyses des activités évoquées dans le domaine temps-fréquence (*i.e.* CSD-ITC et CSD-ERSP) ont montré que le donepezil module (1) la δ/θ -ERS sous-tendant l'onde P300 et (2) l' α -ERS impliquée dans la génération de l'onde N100.

Nos ACP sur les données CSD-ERSP ont également mis en évidence que le donepezil module certaines activités induites plus tardives (à partir de 400 ms après l'apparition du stimulus cible ou distracteur). Ces changements (*i.e.* ERS et ERD) ont été observés dans les bandes δ/θ , α (uniquement pour le stimulus distracteur) et β . Ils ont principalement été identifiés sur les électrodes frontales et pariétales.

L'ensemble de ces différences est suggestive de modifications dans différents réseaux corticaux fonctionnels cholinergiques en lien avec la prise du donepezil.

**METHODOLOGIE,
RESULTATS ET DISCUSSION
DE L'ETUDE II**

CHAPITRE I

METHODOLOGIE DE L'ETUDE II

1. PARTICIPANTS ET PROCEDURE DE L'ETUDE

1.1 PARTICIPANTS

Tout comme l'étude I, cette étude est multicentrique et a impliquée les mêmes centres : Lille, Marseille et Toulouse. 36 participants jeunes et sains âgés entre 25 et 40 ans (âge moyen $32,4 \pm 5,2$) ont été inclus dans cette étude (3 à Lille, 15 à Marseille et 18 à Toulouse). Chaque participant a reçu 2000 euros pour sa participation à l'ensemble du protocole. Les critères d'inclusion et de non inclusion de cette étude sont présentés ci-dessous.

Les critères d'inclusion étaient:

- ✓ Sujets âgés entre 25 et 40 ans
- ✓ Sujets masculins
- ✓ Droitiers (échelle de latéralité d'Edimburgh)
- ✓ Non-fumeurs
- ✓ Absence de traitement pharmacologique chronique ou de drogue psycho-active
- ✓ Parler le français et être en mesure de comprendre les instructions des tests
- ✓ Signature du formulaire de consentement éclairé
- ✓ Aptitudes auditives et visuelles normales
- ✓ Electrocardiogramme normal
- ✓ Bilan sanguin normal
- ✓ Evaluation cognitive dans la norme (MoCA)
- ✓ Habitudes de sommeil normales : dormir entre 6,5 et 9 heures chaque nuit durant le mois précédant l'étude (évaluées par le Pittsburg Quality Index (Buysse *et al.*, 1989))
- ✓ Horaires de sommeil réguliers : ne pas se coucher après 1 heure du matin et se lever avant 9 heures du matin durant le mois précédant l'étude (évalués par le Pittsburg Quality Index)
- ✓ Personnalité extravertie selon l'inventaire de personnalité d'Eysenck (Smillie *et al.*, 2009)
- ✓ Absence de somnolence diurne évaluée avec l'échelle d'Epworth (si score > 10 : somnolence pathologique).

Les critères de non inclusion étaient :

- ✗ Contre-indication à l'un des agents pharmacologiques utilisés dans l'étude
- ✗ Antécédents neurologiques (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, ...)
- ✗ Antécédents médicaux ou chirurgicaux majeurs
- ✗ Présence de troubles neurologiques ou psychiatriques (entretien médical général)
- ✗ Antécédents d'un syndrome d'apnée du sommeil obstructive (questionnaire de Berlin)
- ✗ Antécédents d'un syndrome des jambes sans repos (échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos).

- × Décalage horaire supérieur à 2 heures durant les deux dernières semaines précédant l'étude
- × Horaires décalés de travail durant le mois précédant l'étude
- × Chronotype extrême (évalué par la Horne Ostberg scale (< à 31 ou > à 69) (Horne et Östberg, 1976))
- × Réduction de la pression artérielle orthostatique
- × Consommation de plus de cinq tasses de café/thé par jour
- × Consommation excessive de boissons énergisantes
- × Maladie chronique
- × Facteurs de risques métaboliques ou vasculaires
- × Antécédents psychiatriques ou addiction (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*)
- × Claustrophobie ou contre-indication à l'IRM
- × Sujet sous tutelle
- × Sujet non couvert par la sécurité sociale
- × Participation à un autre essai clinique

Cette étude a été approuvée par le comité de protection des personnes et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Elle a également respecté les recommandations de pratique clinique, la Déclaration d'Helsinki, et la législation locale.

1.2 PROCEDURE

L'étude a été réalisée selon une procédure en double aveugle, randomisée et en cross-over. Les 36 participants inclus ont subi une PS de 24 heures au cours de deux sessions: l'une suivie de la prise unique d'une dose de modafinil (traitement éveillant, 200 mg en prise unique per os) et l'autre suivie de la prise d'un placebo. Les deux sessions ont été espacées par une période de *wash-out* allant de 7 à 14 jours en raison de la durée de demi-vie du modafinil (environ 15 heures).

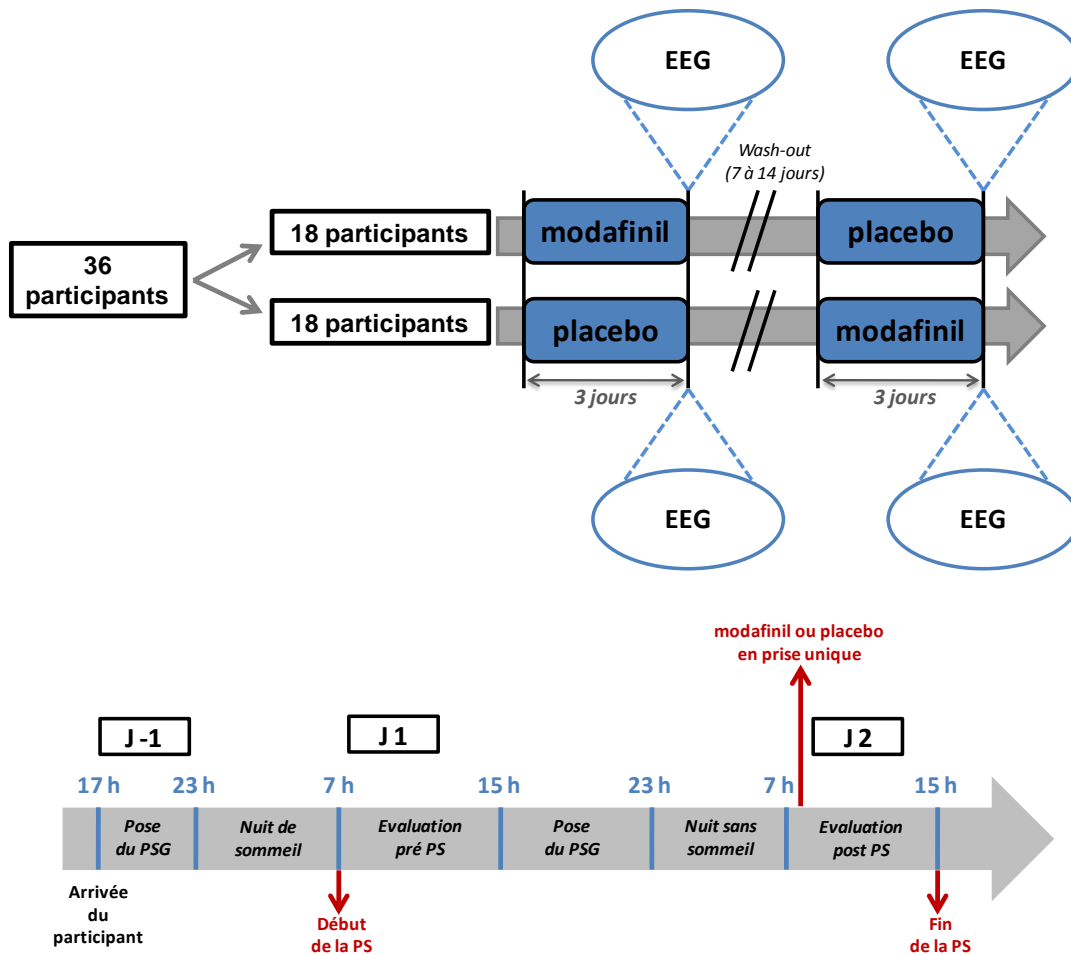
Chaque session a duré trois jours. Le participant est arrivé le premier jour (J-1) en fin de journée (17 h) pour passer une première nuit de sommeil au Centre d'Investigation Clinique.

A son réveil (7h) le deuxième jour (J1), la session de PS a commencé. Le matin de J1, un enregistrement en EEG (11 h-13h) lors d'une tâche cognitive a été réalisé (évaluation pré PS).

Le matin de J2 (7h), une dose unique de modafinil ou de placebo a été administrée au participant. Ensuite, le même enregistrement EEG qu'à J1 (11 h-13h) a été réalisé (évaluation post PS). A noter que les participants ont également réalisé des tests neuropsychologiques (8h-11h) et une IRMf (14h-15h) à J1 et J2. Toutefois, nous ne présenterons pas ces données.

Par ailleurs, pour chaque participant, deux enregistrements polysomnographiques (PSG) ont également été réalisés afin d'évaluer le sommeil durant la nuit sans privation (de J-1 à J1) et de vérifier le maintien de l'éveil du participant durant la session de PS (de J1 à J2).

Un schéma est présenté ci-dessous afin de mieux comprendre la procédure expérimentale utilisée dans l'étude II.



La figure du haut représente la procédure expérimentale générale en double aveugle, randomisée et en cross-over.

La figure du bas représente le détail du déroulement d'une session dans l'étude.

PSG : polysomnographie

PS : privation de sommeil

Figure 35 : Procédure expérimentale de l'étude II

2. TACHE EXPERIMENTALE

Il s'agit de la même tâche attentionnelle auditive que celle utilisée dans l'étude I (cf. Méthodologie de l'étude I, Chapitre I, paragraphe 2.1).

3. ACQUISITION DES SIGNAUX EEG

L'électroencéphalogramme a été enregistré avec 25 électrodes⁸ placées sur un casque selon le système standard international 10/20 (Oostenveld et Praamstra, 2001), avec une électrode de référence placée sur la pommette gauche des participants. L'ensemble de ces électrodes est représenté sur la figure 36. Le positionnement du casque a été guidé par des points de repères : électrode Cz, nasion,inion, et deux points préauriculaires. L'impédance des électrodes a été maintenue inférieure à 10 k Ω .

Le logiciel *Brain Vision Recorder* (version 1.20.0701, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne) a été utilisé pour l'acquisition des données EEG. Les signaux ont été recueillis avec un filtre bande-passante analogue paramétré entre 0,1 et 100 Hz et numérisés avec une fréquence d'échantillonnage de 500 Hz. Les mouvements oculaires horizontaux et verticaux ont également été enregistrés avec quatre électrodes (montage bipolaire) afin de les supprimer des signaux EEG lors de l'étape de pré-traitement des données.

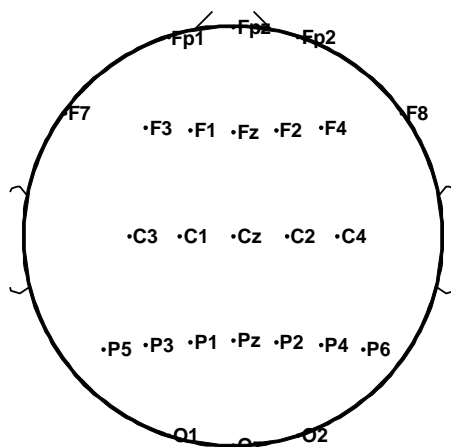


Figure 36 : EEG 25 voies selon le système 10/20

4. PRE-TRAITEMENT DES SIGNAUX EEG

Le logiciel *Brain Vision Analyzer* (version 2.0.4, Brain Products GmbH, Munich, Allemagne) a été utilisé afin de pré-traiter l'ensemble des données EEG issues de la tâche expérimentale. Pour chaque participant, les signaux ont tout d'abord été re-référencés avec une référence moyennée. Puis, ces signaux ont été filtrés avec un filtre Notch (50 Hz) afin de supprimer le bruit résiduel. Les artefacts

⁸ Lille, Marseille et Toulouse ont enregistré les données EEG respectivement en 128, 64 et 32 électrodes. Toutefois, lors du regroupement des données des trois centres pour les analyses de groupes, seules 25 électrodes étaient communes.

oculaires ont ensuite été semi-automatiquement détectés et corrigés dans les époques EEG selon la méthode de Gratton et Coles (Gratton, Coles et Donchin, 1983).

Dans les différentes conditions (*i.e.* modafinil sans PS ; modafinil avec PS ; placebo sans PS ; placebo avec PS), pour chaque participant (*i.e.* 36) et électrode (*i.e.* 25), les signaux EEG ont été segmentés 450 ms avant et 1300 ms après l'apparition du stimulus. Pour chaque condition, cette segmentation a été réalisée en fonction du type de stimulus mais indépendamment de la latéralité de la réponse motrice (*i.e.* « fréquent droite + gauche » et « cible droite + gauche »).

Ensuite, pour ces deux segmentations (*i.e.* « fréquent droite + gauche » et « cible droite + gauche »), une inspection visuelle semi-automatisée a été réalisée afin de rejeter les époques contenant des artefacts et celles non liées à une réponse comportementale correcte (*i.e.* faux positifs pour les stimuli fréquents et omissions pour les stimuli cibles). Sur la base de cette procédure, sept participants ont été exclus de l'analyse en raison d'un trop faible nombre d'époques valides (*i.e.* moins de 25) pour la segmentation « cible ».

Les analyses sur les époques EEG qui ont suivi le pré-traitement ont donc été effectuées sur 29 participants au lieu des 36 initiaux. Toutes ces analyses ont été réalisées avec le logiciel MATLAB® (version R2010a, MathWorks, Natick, MA, USA).

5. ANALYSES DES SIGNAUX EEG

Dans ce travail de thèse, les transformations CSD ont été effectuées uniquement dans l'étude I (réalisée avec 58 électrodes). En effet, compte-tenu du faible nombre de voies (*i.e.* 25) et surtout de l'absence d'électrodes sur les zones temporales (Figure 36) dans cette étude, les transformations CSD auraient donné des estimations erronées (Babiloni *et al.*, 1995).

5.1 ANALYSE DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS (PECs)

Les époques EEG ont été moyennées pour chaque stimulus (fréquent et cible), condition (*i.e.* modafinil sans PS ; modafinil avec PS ; placebo sans PS ; placebo avec PS), participant (*i.e.* 29) et électrode (*i.e.* 25), de façon à obtenir les PECs. Des corrections de ligne de base ont ensuite été appliquées entre -150 ms et -50 ms par rapport à l'apparition du stimulus.

L'onde P300 a été identifiée comme la plus grande déflexion positive entre 250 ms et 450 ms après l'apparition du stimulus. De plus l'onde N100 (déflexion négative survenant entre 80 et 120 ms) a également été analysée.

Le pic d'amplitude et la latence de ces ondes (*i.e.* N100 et P300) ont été calculés pour chaque condition et pour les stimuli « fréquent » et « cible » aux électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz).

5.2 ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

Comme pour l'étude I, les variations temps-fréquence produites par la tâche expérimentale ont été évaluées avec l'ERSP et l'ITC (*cf.* Méthodologie de l'étude I, Chapitre I, paragraphe 5.3) en utilisant le logiciel MATLAB[®] et la toolbox EEGLAB. Les paramètres ERSP et ITC sont sensiblement les mêmes que ceux utilisés dans l'étude I (*cf.* Méthodologie de l'étude I, Chapitre I, paragraphe 5.3.3.a.).

L'ERSP et l'ITC ont été calculées pour chaque type de stimulus, participant, condition, électrode, et époque EEG. Comme pour l'analyse des PECs, ces données ont ensuite été moyennées.

Nous avons également choisi de ne pas supprimer les PEC des époques EEG lors des analyses ERSP et ITC afin de pouvoir étudier non seulement les activités induites mais également les activités évoquées dans le domaine temps-fréquence.

6. ANALYSES STATISTIQUES

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de vérifier la normalité et l'homogénéité des variances des distributions pour l'ensemble des analyses statistiques.

Des méthodes paramétriques ont été choisies compte-tenu du respect des conditions de normalité pour les différentes distributions étudiées dans cette étude.

Pour l'ensemble des analyses statistiques, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

6.1 DONNEES COMPORTEMENTALES

Une analyse de variance (ANOVA) à mesures répétées a été utilisée pour étudier l'effet de la substance (modafinil *vs.* placebo) sur les données comportementales (temps de réponse, nombres de

cibles détectés, faux positifs et omissions). La variable « type de traitement (modafinil, placebo) » a été utilisée comme facteur inter-groupes et la variable « type de session (sans PS vs. avec PS) » comme facteur intra-groupes. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Des analyses post-hoc ont également été réalisées au moyen du test de Student-Newman-Keuls.

6.2 POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

La latence et l'amplitude des ondes N100 et P300 pour le stimulus « cible » ont été comparées entre les conditions expérimentales pour les électrodes de l'axe médian. Des ANOVAs ont été utilisées avec le type de traitement (modafinil vs. placebo) et le type de session (sans PS vs. avec PS) comme facteur inter-groupes et la localisation de l'électrode (Fz, Cz, Pz et Oz) comme facteur intra-groupes. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Des analyses post-hoc ont également été réalisées au moyen du test de Student-Newman-Keuls.

6.3 RESULTATS ISSUS DES ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

Des ACP ont également été utilisées dans cette étude afin de comparer certaines conditions expérimentales. Pour le stimulus « cible », nous avons comparé les conditions suivantes :

- placebo sans PS vs. placebo avec PS
- modafinil sans PS vs. modafinil avec PS
- modafinil sans PS vs. placebo sans PS
- modafinil avec PS vs. placebo avec PS

Ces ACP ont été utilisées afin de réduire la taille des matrices ERSP pour le stimulus cible. Les matrices temps-fréquence (150 par 29) ERSP ont tout d'abord été réduites à des matrices de 15 (de -150 à 500 ms par incrément de 50 ms et de 500 à 1300 ms par incrément de 200 ms) par 20 (de deux à 11 Hz par incrément de un Hz et de 12 à 30 Hz par incrément de deux Hz). Chaque matrice réduite a ensuite été réorganisée dans un vecteur unique en concaténant les vecteurs de temps pour chaque fréquence. L'ACP temps-fréquence a été calculée en utilisant 300 variables (15 époques de temps x 20 fréquences) et 1450 observations provenant de 29 participants, deux conditions (placebo SP vs. placebo AP ou modafinil SP vs. modafinil AP ou modafinil SP vs. placebo SP ou modafinil AP vs. placebo AP) et 25 électrodes.

Ces données (*i.e.* 300 variables pour 1450 observations) ont d'abord été factorisées en utilisant une matrice de covariance puis modifiées par « *unscaled Varimax rotation* » (Kayser et Tenke, 2003). Les vecteurs propres (*eigenfunctions*) correspondant aux valeurs propres (*eigenvalues*) dans l'ACP (*i.e.* celles représentant plus de 5 % de la variance totale) ont été sélectionnés pour la représentation de topographies de scalp ERSP. Pour chaque composante, les facteurs scores CSD ont été mis en commun pour les 29 participants et pour chaque condition et électrode. Ensuite ces valeurs ont été utilisées pour afficher des topographies de scalp dans lesquelles le signe du facteur score correspond directement à une ERS (signe positif) ou une ERD (signe négatif). Les facteurs scores CSD associés aux deux conditions étudiées (placebo SP *vs.* placebo AP ou modafinil SP *vs.* modafinil AP ou modafinil SP *vs.* placebo SP ou modafinil AP *vs.* placebo AP) ont ensuite été comparés en utilisant un test de Student pour échantillon appariés.

Des topographies représentant les valeurs ITC moyennées pour les 25 électrodes dans différentes fenêtres temps-fréquence d'intérêt (sur la base des informations issues de l'ACP sur les données ERSP) ont été utilisées pour déterminer si les activités ERSP émanant de l'ACP sont évoquées ou induites.

CHAPITRE II

RESULTATS DE L'ETUDE II

1. DONNEES COMPORTEMENTALES

1.1 DONNEES POLYSOMNOGRAPHIQUES

Le tableau 10 détaille les caractéristiques globales des enregistrements polysomnographiques indépendamment du type de traitement.

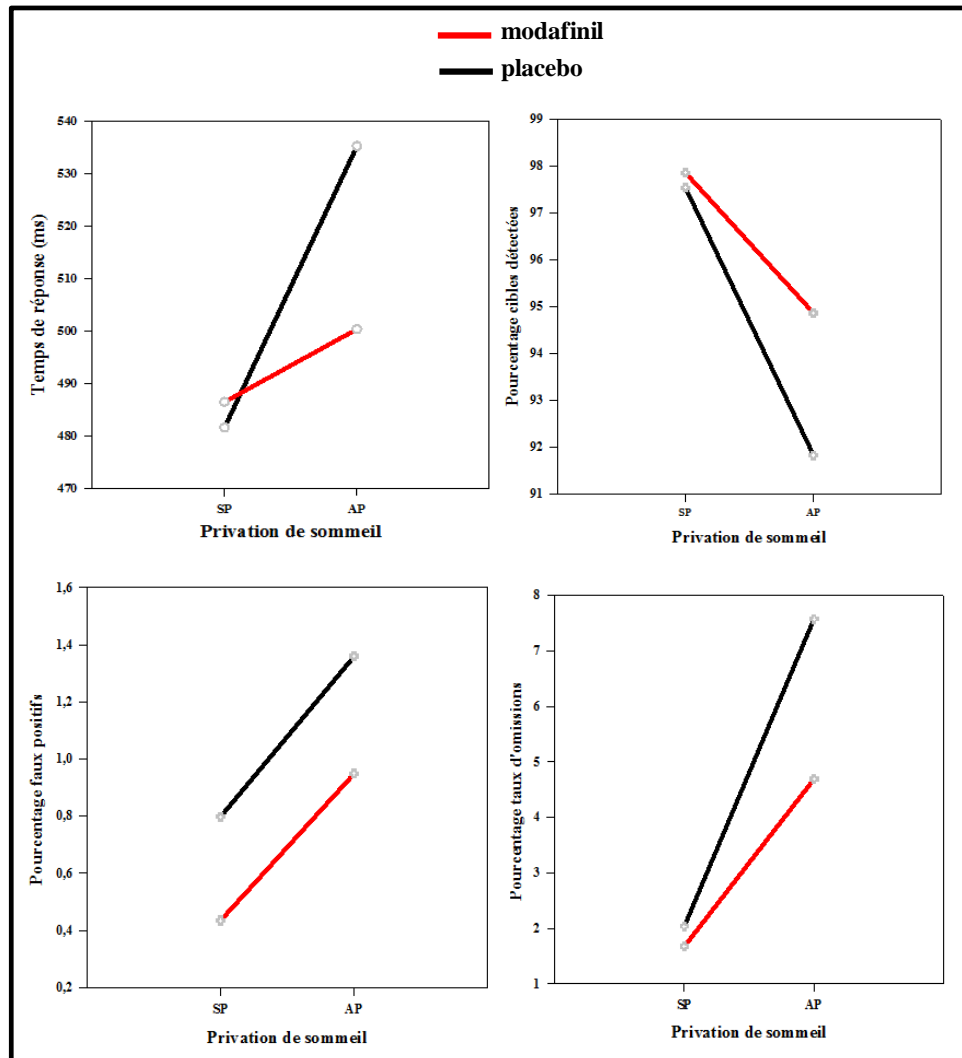
N = 18	Moyenne	Écart-type
TST	409,6	44,8
TST en PS (min)	10,1	21,2
Temps passé en N1 (min)	26,3	9,4
Temps passé en N2 (min)	206,3	32,4
Temps passé en N3 (min)	94,4 (23 % du TST)	31,6
Temps passé en REM (min)	80 (19,5 % du TST)	26
Latence REM (min)	126,3	94
Nombre d'éveils après endormissement	59,1	38

TST : Temps de sommeil total ; PS : Privation de sommeil ; min : minutes ; N : Stade de sommeil (1 et 2 : sommeil léger, 3 : sommeil profond) ; REM (Rapid Eyes Movements : sommeil paradoxal). La latence REM correspond au temps mis après endormissement pour atteindre le stade de sommeil paradoxal. A noter que ce tableau détaille uniquement les données des participants de Marseille et de Lille (n = 18). Les données du centre de Toulouse sont manquantes (n=18).

Tableau 11 : Caractéristiques des enregistrements polysomnographiques

1.2 TACHE ATTENTIONNELLE AUDITIVE

Les données comportementales issues de la tâche oddball auditive sont représentées sur la figure 37 et synthétisées dans le tableau 12.



SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; n = 29 participants.

Figure 37 : Représentation graphique des réponses comportementales à la tâche oddball auditive (temps de réponse, faux positifs, cibles détectées et taux d'omissions) entre les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil

	modafinil		placebo	
	SP	AP	SP	AP
Temps de réponse (ms)	486,24 (74,96)	500,62 (83,54)	482,12 (80,89)	534,96 (63,16)
Cibles détectées (%)	97,75 (4,08)	94,75 (2,79)	97,50 (0,81)	91,85 (2,23)
Faux positifs (%)	0,42 (0,62)	0,96 (0,39)	0,80 (0,91)	1,33 (1,45)
Omissions (%)	1,72 (2,78)	4,74 (2,66)	2,17 (2,10)	7,61 (3,64)

Les données sont exprimées par la valeur moyenne (valeur en gras) et par l'écart-type (valeur entre parenthèses). SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; n = 29 participants.

Tableau 12 : Performances à la tâche attentionnelle auditive

Pour le **temps de réponse**, l'ANOVA révèle un effet global de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p = 0,001 < 0,05$) mais sans effet de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,251 > 0,05$). De plus, un effet d'interaction session x condition est observé ($p = 0,018 < 0,05$).

Les tests post-hoc (Student-Newman-Keuls) indiquent une absence d'effet de la condition lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session pré-privation de sommeil (*i.e.* SP) ($p = 0,756 > 0,05$). Les temps de réponse ne diffèrent donc pas entre les conditions modafinil et placebo.

En revanche, il existe un effet de la condition lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session post-privation de sommeil (*i.e.* AP) ($p = 0,036 < 0,05$). En effet, la condition modafinil est associée à un temps de réponse significativement plus court.

Enfin, un effet de la session (*i.e.* SP vs. AP) est également retrouvé en condition placebo ($p < 0,001 < 0,05$) mais pas en condition modafinil ($p = 0,268 > 0,05$). La PS a donc un effet délétère sur le temps de réponse en condition placebo mais pas en condition modafinil.

Pour le **pourcentage de cibles détectées**, l'ANOVA indique des effets globaux de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p = 0,001 < 0,05$) et de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,008 < 0,05$). Toutefois, il n'existe pas d'effet d'interaction session x condition ($p = 0,056 > 0,05$).

Les tests post-hoc montrent une absence d'effet de la condition lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session SP ($p = 0,702 > 0,05$). Le pourcentage de cibles détectées ne diffère donc pas entre les conditions modafinil et placebo durant cette session.

Toutefois, un effet de la condition est observé lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session AP ($p = 0,002 < 0,05$). En effet, la condition modafinil est associée à un pourcentage de cibles détectées significativement plus élevé.

De plus un effet de la PS est retrouvé en condition placebo ($p < 0,001 < 0,05$) et en condition modafinil ($p = 0,04 < 0,05$). La PS a donc un effet délétère sur le pourcentage de cibles détectées dans les deux conditions bien que cet effet apparaisse plus marqué dans la condition placebo.

Concernant le **pourcentage de faux positifs**, l'ANOVA met en évidence des effets globaux de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p = 0,005 < 0,05$) et de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,004 < 0,05$) sans toutefois montrer un effet d'interaction entre ces deux facteurs (session x condition) ($p = 0,852 > 0,05$).

Les tests post-hoc montrent un effet de la condition lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session SP ($p = 0,033 < 0,05$). Le pourcentage de faux positifs est moins important en condition modafinil durant cette session.

De plus, un effet de la condition est également retrouvé lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session AP ($p = 0,031 < 0,05$). Effectivement, la condition modafinil est associée à un pourcentage de faux positifs plus faible.

Un effet de la PS (*i.e.* en session AP) est également retrouvé en condition placebo ($p = 0,013 < 0,05$) et en condition modafinil ($p = 0,0026 < 0,05$). La PS a donc un effet délétère sur le pourcentage de faux positifs dans les deux conditions.

Enfin, pour le **pourcentage de taux d'omissions** l'ANOVA identifie des effets globaux de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p < 0,001 < 0,05$) et de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,008 < 0,05$) ainsi qu'une absence d'effet d'interaction entre ces deux facteurs (session x condition) ($p = 0,067 > 0,05$).

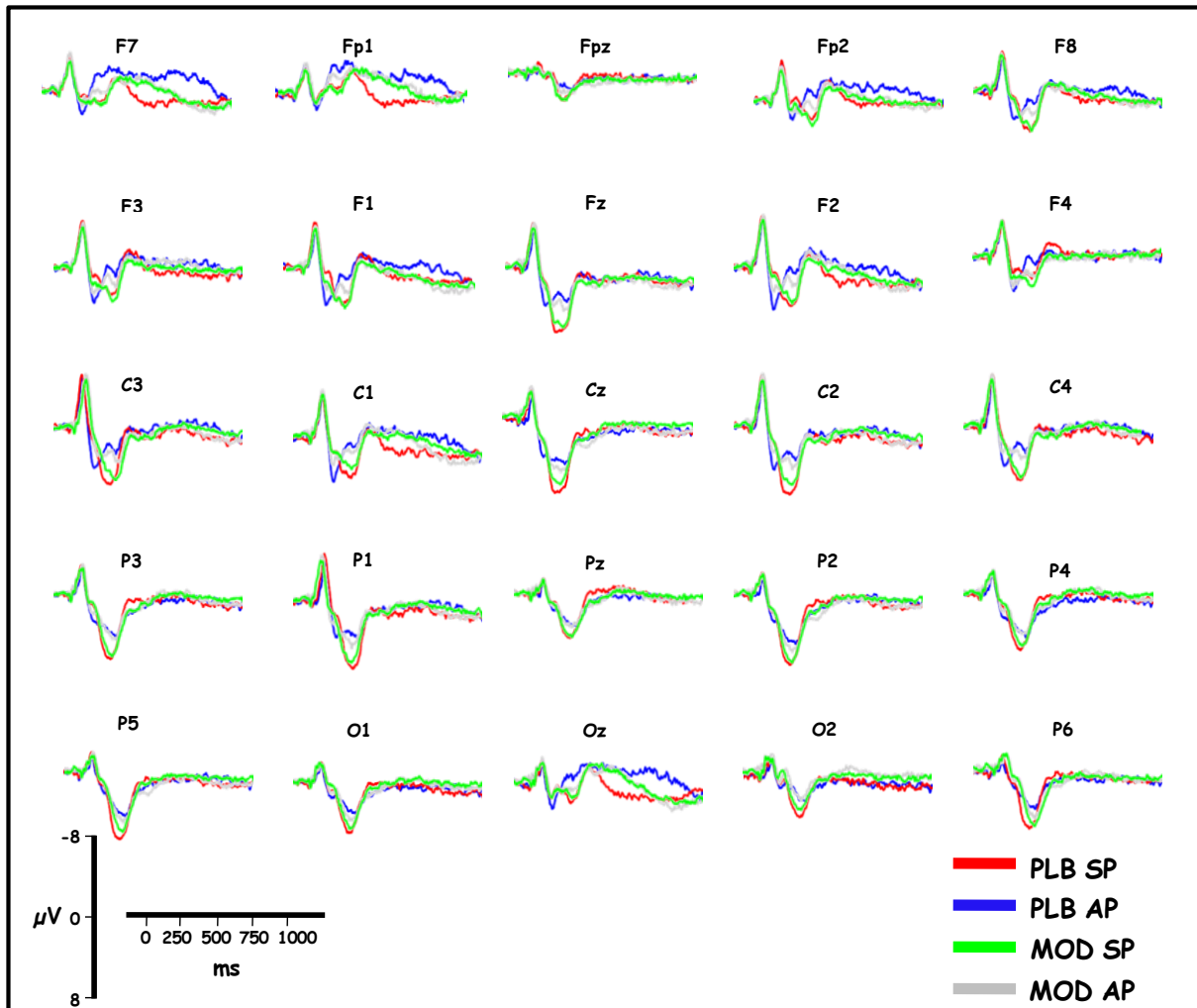
Les tests post-hoc ne montrent pas d'effet de la condition lors de la réalisation de la tâche expérimentale en session SP ($p = 0,653 > 0,05$). Le pourcentage d'omissions ne diffère donc pas entre les conditions modafinil et placebo lors de cette session.

Néanmoins, un effet de la condition est observé lors de la réalisation de la tâche en session AP ($p = 0,003 < 0,05$). Effectivement, la condition modafinil est associée à un pourcentage d'omissions plus faible par comparaison à la condition placebo.

De plus un effet de la PS est retrouvé en condition placebo ($p < 0,001 < 0,05$) et en condition modafinil ($p = 0,037 < 0,05$). La PS a donc un effet délétère sur le taux d'omissions dans les deux conditions bien que cet effet apparaisse plus marqué sous placebo.

2. ANALYSES DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS (PECs)

Les PECs sont représentés sur la figure 38. Les données de latence et d'amplitude de l'onde P300 issues de la tâche oddball auditive sont respectivement synthétisées dans les tableaux 13 et 14.



Les PECs sont représentés pour les 25 électrodes de scalp sur une période allant de -150 à +1300 ms par rapport à l'apparition du stimulus. La période -150 à -50 ms est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n = 29$ participants).

Figure 38 : Grand moyennage des PECs pour le stimulus cible dans les conditions modafinil (MOD) et placebo (PLB) et pour les sessions sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil

Electrodes	modafinil		placebo	
	SP	AP	SP	AP
Fz	311.65 (49.49)	327.65 (65.26)	312.96 (48.27)	310.61 (54.27)
Cz	314.00 (49.39)	336.96 (55.74)	312.61 (43.47)	314.87 (52.85)
Pz	324.00 (45.95)	328.96 (41.17)	324.00 (39.40)	317.04 (47.81)
Oz	329.56 (42.09)	333.65 (69.45)	328.26 (47.04)	314.87 (57.97)

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; $n = 29$ participants.

Tableau 13 : Latence de l'onde P300 (250-450 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo sans et avec privation de sommeil

Concernant l'analyse de **la latence de l'onde P300**, l'ANOVA révèle une absence d'effet global de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p = 0,133 > 0,05$), de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,068 > 0,05$) et de l'électrode (*i.e.* Fz, Cz, Pz, Oz) ($p = 0,552 > 0,05$).

De plus, aucun effet d'interaction entre les différents facteurs (condition x session ($p = 0,200$) / condition x électrode ($p = 0,963$) / session x électrode ($p = 0,422$) / condition x session x électrode ($p = 939$)) n'est observé ($p > 0,05$).

Le modafinil et la PS n'ont donc aucun effet sur la latence de l'onde P300.

Electrodes	modafinil		placebo	
	SP	AP	SP	AP
Fz	8.07 (4.81)	6.45 (4.69)	8.82 (5.45)	6.68 (3.29)
Cz	8.55 (3.46)	7.56 (4.16)	9.59 (4.11)	7.23 (2.99)
Pz	5.50 (2.73)	4.57 (2.91)	5.97 (3.53)	5.03 (2.82)
Oz	3.78 (3.61)	3.35 (4.60)	4.12 (3.61)	2.69 (4.29)

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; $n = 29$ participants.

Tableau 14 : Amplitude de l'onde P300 (250-450 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo sans et avec privation de sommeil

En ce qui concerne l'analyse de **l'amplitude de l'onde P300**, l'ANOVA révèle un effet global de la session (*i.e.* SP vs. AP) ($p = 0,003 < 0,05$) et de l'électrode (*i.e.* Fz, Cz, Pz, Oz) ($p < 0,001 < 0,05$) sans toutefois montrer d'effet de la condition (*i.e.* modafinil vs. placebo) ($p = 0,848 > 0,05$). De même, aucun effet d'interaction entre les différents facteurs (condition x session ($p = 0,190$) / condition x électrode ($p = 0,883$) / session x électrode ($p = 0,412$) / condition x session x électrode ($p = 0,930$)) n'est observé ($p > 0,05$).

Les tests post-hoc (Student-Newman-Keuls) indiquent qu'il existe un effet de la session (*i.e.* SP vs. AP) dans la condition placebo ($p = 0,002 < 0,05$) mais pas dans la condition modafinil ($p = 0,230$). Ainsi la PS est associée à une diminution globale de l'amplitude sur les électrodes de l'axe médian uniquement dans la condition placebo.

Lors de l'évaluation en session SP, les conditions modafinil et placebo ne diffèrent pas en terme d'amplitude globale sur les électrodes de l'axe médian ($p = 0,292 < 0,05$).

De même, lors de l'évaluation en session AP, aucune différence significative d'amplitude globale n'est observée entre les deux conditions sur les électrodes de l'axe médian ($p = 0,423 < 0,05$).

Aussi, le pic d'amplitude de l'onde P300 sur les électrodes varie de la même façon dans les deux conditions et dans les deux sessions : $Fz < Cz > Pz > Oz$ ($P < 0,001 < 0,05$).

Par ailleurs, indépendamment du type de session, l'amplitude sur les électrodes Fz ($p = 0,768$), Cz ($p = 0,957$), Pz ($p = 0,571$) et Oz ($p = 0,594$) ne diffère pas entre les deux conditions ($p < 0,05$).

De plus, indépendamment du type de condition, l'amplitude sur l'électrode Fz diffère entre les deux sessions ($p = 0,007 < 0,05$). En effet, la PS est associée à une diminution du pic d'amplitude de l'onde P300 sur l'électrode Fz. En revanche, l'amplitude ne diffère pas entre les deux conditions sur les électrodes Cz ($p = 0,053 < 0,05$), Pz ($p = 0,457 < 0,05$) et Oz ($p = 0,499 < 0,05$).

3. ANALYSES TEMPS-FREQUENCE

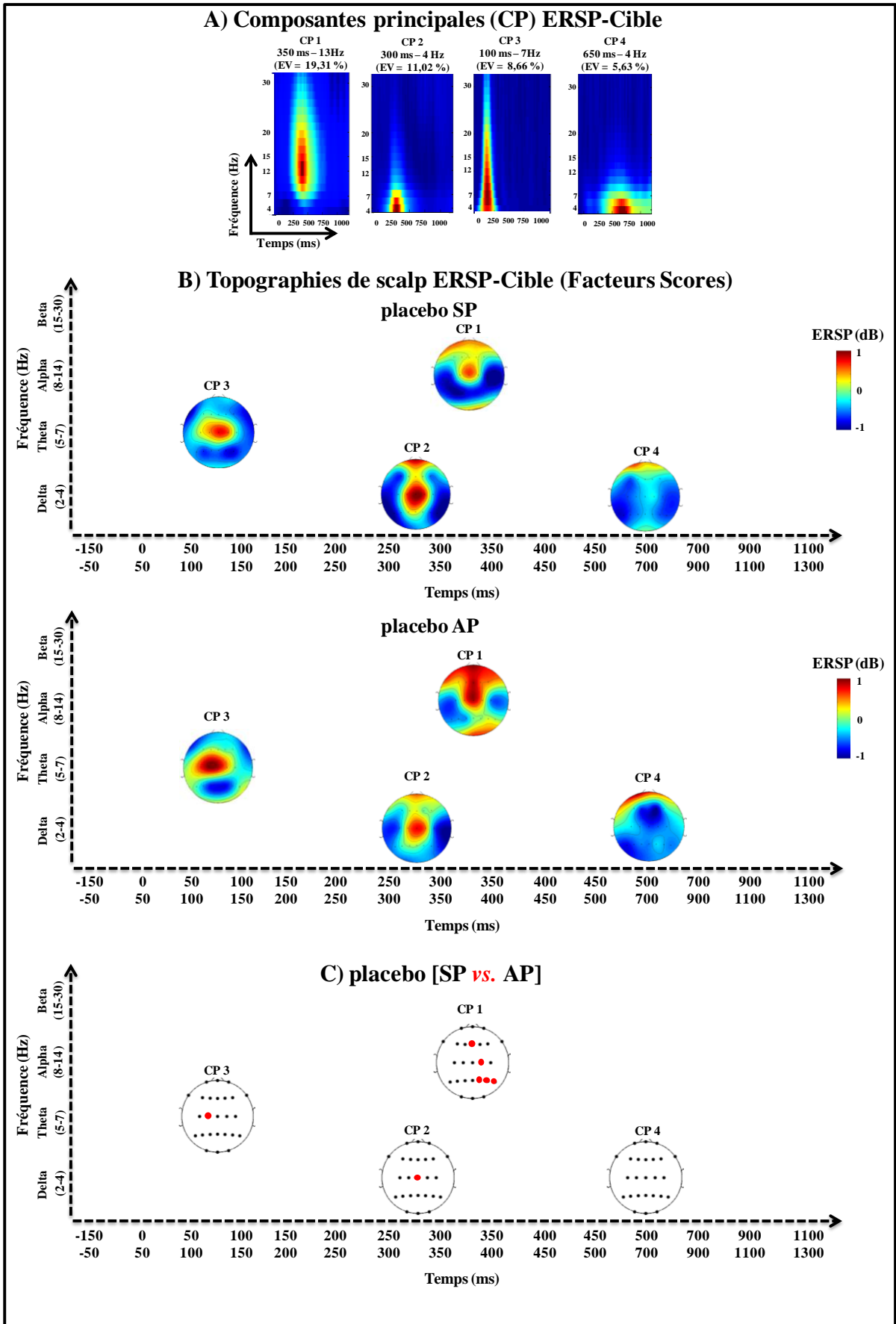
3.1 ETUDE DE L'EFFET DE LA PRIVATION DE SOMMEIL

L'effet de la PS est étudié dans le domaine temps-fréquence en comparant les données ERSP et ITC du stimulus cible (de la tâche attentionnelle auditive) pour la condition placebo dans les sessions sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil.

La Figure 39 représente les composantes principales (CPs) ERSP identifiées par l'ACP (facteurs loadings ou CPs) (Figure 39A) et les topographies des facteurs scores associés (*i.e.* l'expression de chaque électrode sur la base des composantes identifiées) (Figure 39B). Seules les quatre premières composantes expliquant au minimum 5% de la variance des données ont été retenues (*i.e.* CPs 1, 2, 3, et 4, représentant 44,62 % de la variance totale après rotation).

Pour chaque composante sélectionnée (et pour chaque électrode), les topographies des facteurs scores associés aux conditions placebo SP et placebo AP (Figure 39B) sont comparées au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés (Figure 39C). Les électrodes pour lesquelles les valeurs ERSP diffèrent sur le plan statistique (entre les deux conditions) sont représentées par un point rouge.

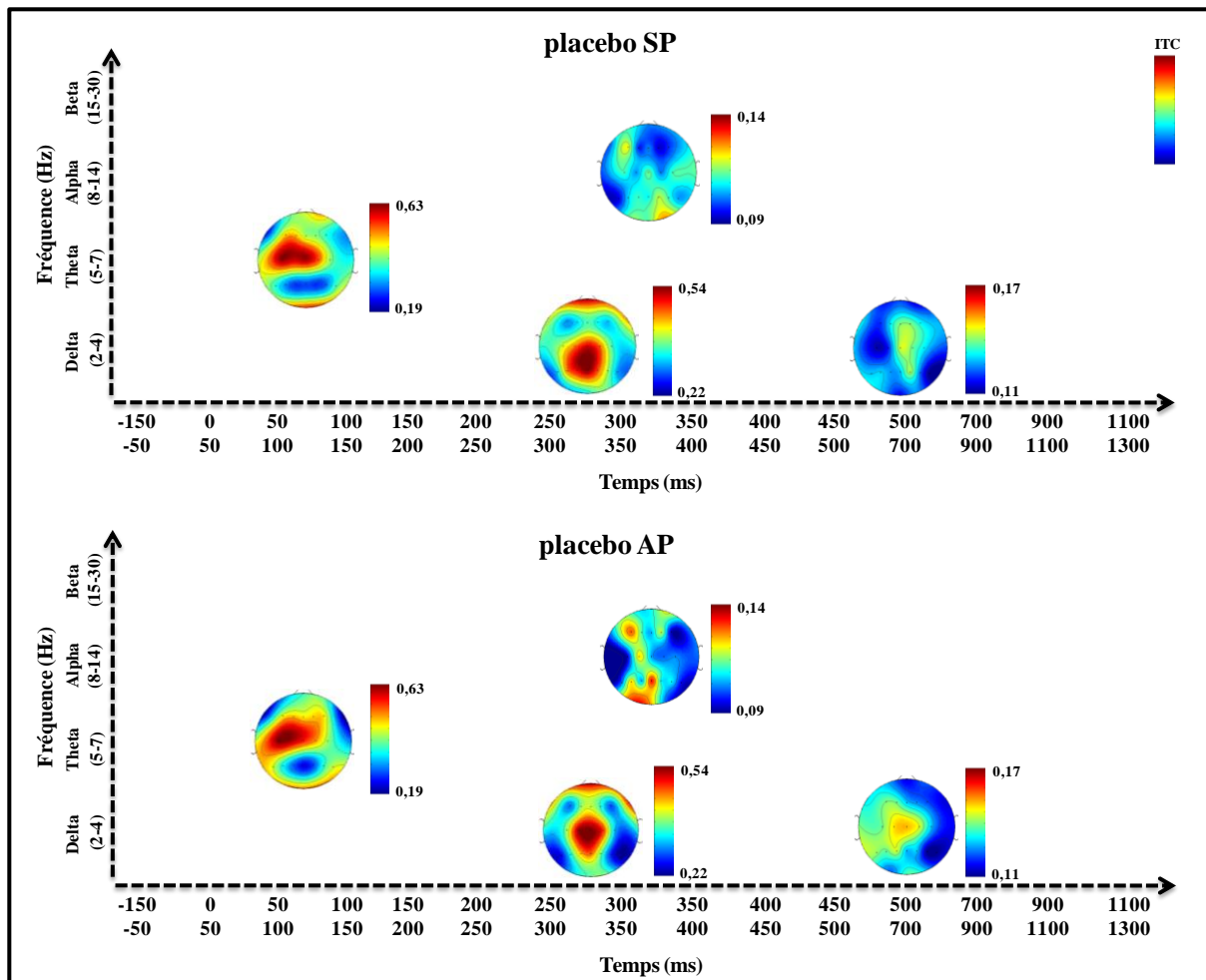
La figure 39C illustre les résultats issus de la comparaison statistique des topographies de scalp ERSP (pour le stimulus cible) générées dans les conditions placebo SP et placebo AP.



- A) Les quatre cartes temps-fréquence correspondent aux quatre premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 44,62 % de la variance totale) des données ERSP pour le stimulus cible.
- B) Pour chaque CP, les facteurs scores pour les 29 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une ERS (en rouge) et une ERD (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.
- C) Les topographies de scalp provenant de la condition placebo lors des sessions sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test de Student pour échantillon appariés. Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

**Figure 39 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans la condition placebo
lors des sessions sans et avec privation de sommeil.**

La figure 40 représente des topographies de scalp ITC relatives au stimulus cible dans les sessions placebo SP et placebo AP. Les topographies représentent les valeurs ITC moyennées pour les 25 électrodes dans différentes fenêtres temps-fréquence d'intérêt. Ces fenêtres ont été déterminées sur la base des informations issues de l'ACP sur les données ERSP. A titre d'exemple, nous avons identifié par l'ACP une composante ERSP autour de 300 ms à 4 Hz (voir figure 39A et B, CP 2). Nous avons alors calculé la valeur ITC moyenne pour les 25 électrodes à 4 Hz et autour de 300 ms dans les sessions placebo SP et placebo AP de façon à obtenir deux topographies de scalp ITC (correspondant à chacune des sessions).



Dans chaque fenêtre temps-fréquence d'intérêt, les deux topographies de scalp correspondant aux conditions placebo sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil ont la même échelle de couleur. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont classiquement exprimées de 0 (correspondant à une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (correspondant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Figure 40 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans la condition placebo

lors des sessions sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil

Afin de représenter plus clairement les résultats ERSP et ITC, nous avons choisi de diviser l'axe fréquentiel dans les bandes de fréquences conventionnelles : δ (2-4 Hz), θ (5-7 Hz), α (8-14 Hz) et β (15-30 Hz).

3.1.1 LES BANDES DELTA (2-4 HZ) ET THETA (5-7 HZ)

A environ 300 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS est observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales dans les deux conditions (Figure 39B, CP 2). Dans la session placebo SP, cette δ/θ -ERS est plus importante sur une électrode centrale (Figure 39C, CP 2) ($p < 0,05$).

Plus tardivement (autour de 650 ms), une δ/θ -ERS apparaît sur les électrodes préfrontales et une δ/θ -ERD sur les électrodes centropariétales (Figure 39B, CP4). Ces activités ne diffèrent pas entre les deux sessions (Figure 39C, CP 4) ($p > 0,05$).

L'analyse ITC révèle une importante δ/θ -ITC autour de 300 ms sur les électrodes centropariétales (Figure 40, $ITC_{\max} = 0,54$). En revanche, une faible δ/θ -ITC est observée autour de 700 ms (Figure 40, $ITC_{\max} = 0,17$). Ces observations suggèrent que les CPs 2 et 4 sont respectivement associées à des activités évoquées et à des activités induites.

3.1.2 LA BANDE ALPHA (8-14 HZ)

Autour de 100 ms (après l'apparition du stimulus cible), une θ/α -ERS est observée sur les électrodes centro-temporales (Figure 39B, CP 3). Cette ERS est moins importante en session placebo SP au niveau d'une électrode centro-temporale gauche (Figure 39C, CP 3) ($p < 0,05$). De plus, cette α -ERS est associée à une valeur élevée d'ITC (Figure 40, $ITC_{\max} = 0,63$). Elle peut donc être identifiée comme une activité évoquée.

Par ailleurs, une α -ERD est observée sur les électrodes centropariétales à environ 350 ms dans les deux sessions (Figure 39B, CP 1). Cette activité est plus marquée sur l'hémisphère droit dans la condition placebo SP (Figure 39C, CP 1) ($p < 0,05$). Cette α -ERD est associée à une α -ERS sur les électrodes frontocentrales (Figure 39B, CP 1) qui est moins intense en session placebo SP (Figure 39C, CP1) ($p < 0,05$). Ces patterns de synchronisation et de désynchronisation ne sont pas associés à des valeurs élevées d'ITC et peuvent par conséquent refléter des activités induites (Figure 40, $ITC_{\max} = 0,14$).

3.1.3 LA BANDE BETA (15-30 HZ)

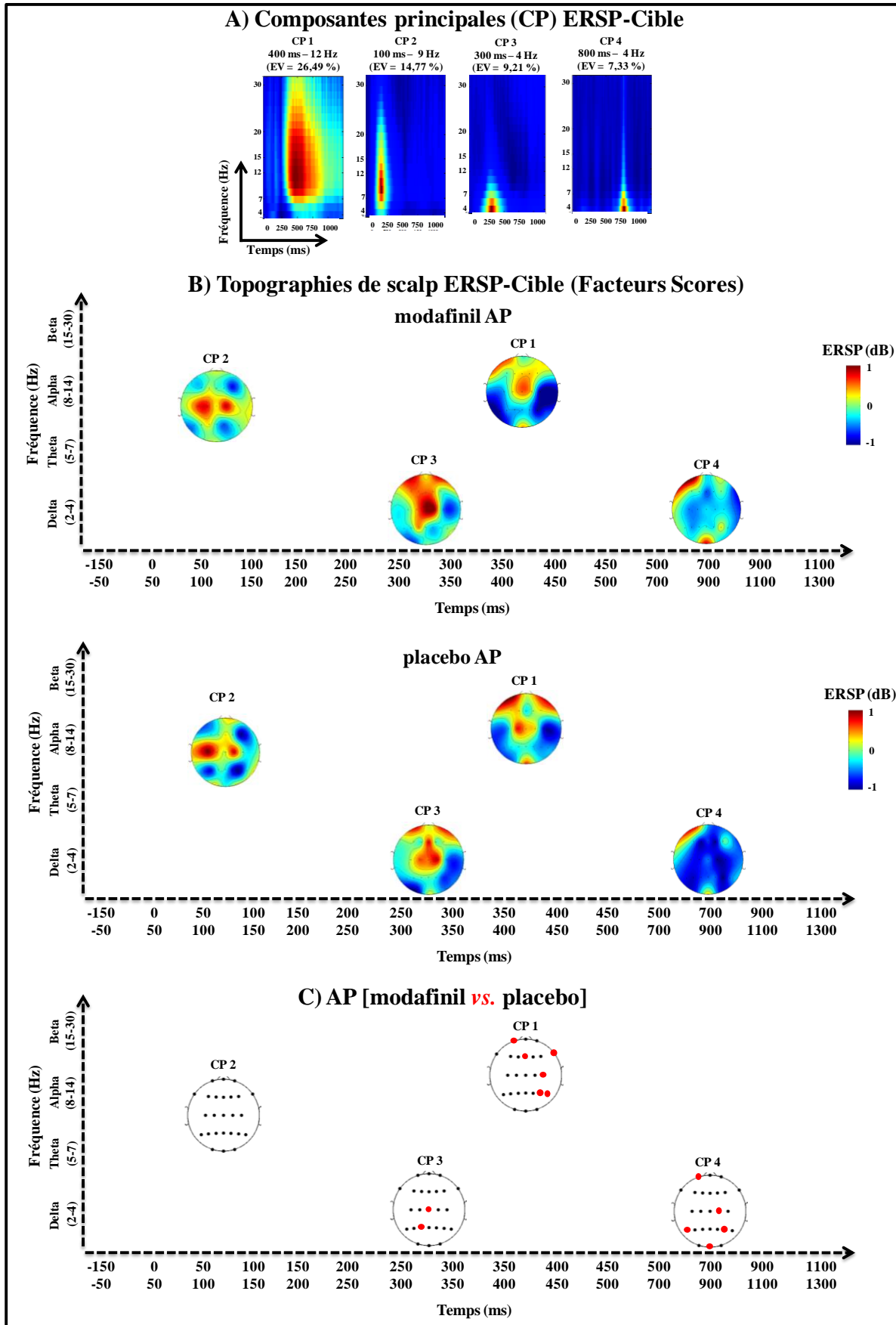
Aucune CP ERSP dans la bande de β n'émerge de l'ACP (Figure 39A).

3.2 ETUDE DE L'EFFET DU MODAFINIL COUPLE A LA PRIVATION DE SOMMEIL

L'effet du modafinil couplé à la privation de sommeil est étudié dans le domaine temps-fréquence en comparant les données ERSP et ITC du stimulus cible pour les conditions modafinil et placebo dans la session avec privation de sommeil (AP).

La Figure 41 représente les composantes principales ERSP identifiées par l'ACP (facteurs loadings ou CPs) (Figure 41A) et les topographies des facteurs scores associés (*i.e.* l'expression de chaque électrode sur la base des composantes identifiées) (Figure 41B). Seules les quatre premières composantes expliquant au minimum 5% de la variance des données ont été retenues (*i.e.* CPs 1, 2, 3, et 4, représentant 57,80 % de la variance totale après rotation).

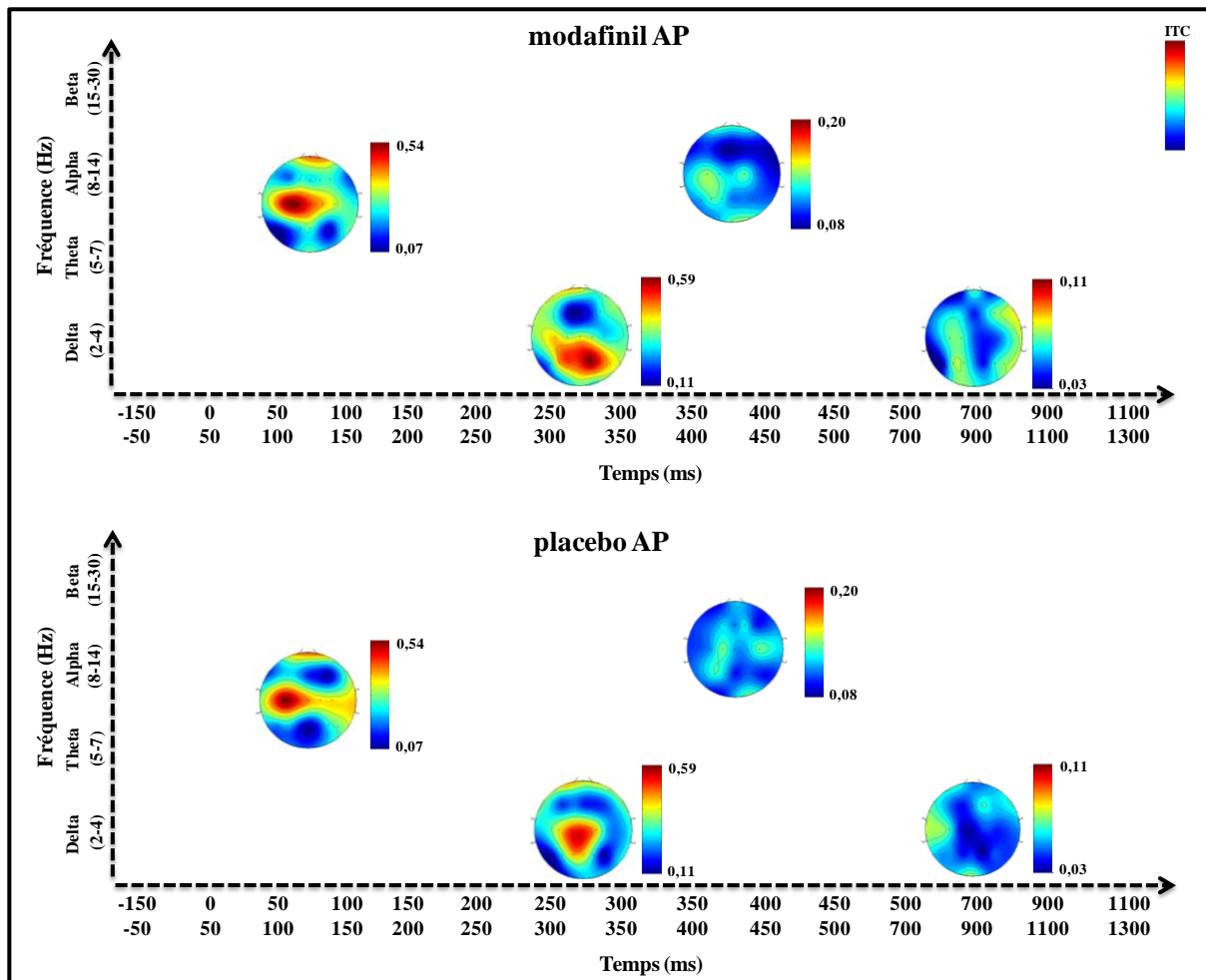
Pour chaque composante sélectionnée (et pour chaque électrode), les topographies des facteurs scores associés aux conditions modafinil AP et placebo AP (Figure 41B) sont comparées au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés (Figure 41C). Les électrodes pour lesquelles les valeurs ERSP diffèrent sur le plan statistique (entre les deux conditions) sont représentées par un point rouge. La figure 41C illustre les résultats issus de la comparaison statistique des topographies de scalp ERSP (pour le stimulus cible) générées dans les conditions modafinil AP et placebo AP.



- A) Les quatre cartes temps-fréquence correspondent aux quatre premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 57,80 % de la variance totale) des données ERSP pour le stimulus cible.
- B) Pour chaque CP, les facteurs scores pour les 29 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une ERS (en rouge) et une ERD (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.
- C) Les topographies de scalp provenant des conditions modafinil et placebo lors de la session avec privation de sommeil (AP) sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés. Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Figure 41 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo lors de la session avec privation de sommeil

La figure 42 représente des topographies de scalp ITC relatives au stimulus cible dans les conditions modafinil AP et placebo AP. Les topographies représentent les valeurs ITC moyennées pour les 25 électrodes dans différentes fenêtres temps-fréquence d'intérêt. Comme pour l'étude de l'effet de la privation de sommeil, ces fenêtres ont été déterminées sur la base des informations issues de l'ACP sur les données ERSP.



Dans chaque fenêtre temps-fréquence d'intérêt, les deux topographies de scalp correspondant aux conditions modafinil et placebo avec privation de sommeil (AP) ont la même échelle de couleur. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont classiquement exprimées de 0 (correspondant à une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (correspondant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Figure 42 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo

lors de la session avec privation de sommeil

Afin de représenter plus clairement les résultats ERSP et ITC, nous avons choisi de diviser l'axe fréquentiel dans les bandes de fréquences conventionnelles : δ (2-4 Hz), θ (5-7 Hz), α (8-14 Hz) et β (15-30 Hz).

3.2.1 LES BANDES DELTA (2-4 HZ) ET THETA (5-7 HZ)

A environ 300 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS est observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales dans les deux conditions (Figure 41B, CP 3). Dans la condition modafinil AP, cette δ/θ -ERS est plus importante sur les électrodes centropariétales (Figure 41C, CP 3) ($p < 0,05$).

Autour de 800 ms, une δ/θ -ERS (sur les électrodes préfrontales gauches et occipitales) associée à une δ/θ -ERD (sur les électrodes frontales, centrales et pariétales) (Figure 41B, CP 4) sont observées. La δ/θ -ERS est plus intense en condition modafinil AP sur une électrode préfrontale gauche et sur une électrode occipitale (Figure 41C, CP 4) ($p < 0,05$). Cependant, la δ/θ -ERD est plus faible en condition modafinil AP sur les électrodes centropariétales (Figure 41C, CP4) ($p < 0,05$).

L'analyse ITC révèle une importante δ/θ -ITC autour de 300 ms sur les électrodes centropariétales (Figure 42, $ITC_{\max} = 0,59$). En revanche, une faible δ/θ -ITC est observée autour de 800 ms (Figure 42, $ITC_{\max} = 0,11$). Ces observations suggèrent que les CPs 3 et 4 sont respectivement associées à des activités évoquées et à des activités induites.

3.2.2 LA BANDE ALPHA (8-14 HZ)

Autour de 100 ms (après l'apparition du stimulus cible), une α -ERS est observée sur les électrodes centrales (Figure 41B, CP 2). Cette ERS ne diffère pas sur le plan statistique entre les deux conditions (Figure 41C, CP 2) ($p > 0,05$). Par ailleurs, cette α -ERS peut être identifiée comme une activité évoquée dans la mesure où elle est associée à une valeur élevée d'ITC (Figure 42, $ITC_{\max} = 0,54$).

Une α -ERD est observée sur les électrodes centropariétales à environ 400 ms dans les deux conditions (Figure 41B, CP 1). Cette activité est plus marquée sur les électrodes centropariétales droites dans la condition modafinil AP (Figure 41C, CP 1) ($p < 0,05$). Cette α -ERD est associée à une α -ERS sur les électrodes frontocentrales (Figure 41B, CP 1) qui est moins intense en condition modafinil AP (Figure 41C, CP1) ($p < 0,05$). Ces α -ERD -ERD ne sont pas associées à des valeurs élevées d'ITC et peuvent par conséquent être identifiées comme des activités induites (Figure 42, $ITC_{\max} = 0,20$).

3.2.3 LA BANDE BETA (15-30 HZ)

Aucune CP ERSP dans la bande de β n'émerge de l'ACP (Figure 41A).

CHAPITRE III

DISCUSSION DE L'ETUDE II

Cette seconde étude a eu pour objectifs d'identifier, au moyen d'une tâche attentionnelle auditive, chez des volontaires adultes, jeunes et sains :

- (1) des marqueurs EEG de troubles cognitifs induits par une PS totale de 24 heures (durée propice à l'émergence de troubles cognitifs, *Chuah et al., 2009*)
- (2) des marqueurs EEG de l'effet du modafinil sur cette PS. Nous avons choisi d'utiliser le modafinil dans cette étude compte-tenu de son efficacité prouvée sur la vigilance.

Ces marqueurs ont été étudiés selon la même méthodologie que celle utilisée dans l'étude I. La seule différence est qu'il n'y a pas eu de transformations CSD sur les données PEC, ERSP et ITC. Nous avons alors émis les deux hypothèses suivantes :

- (1) Les composantes des PECs seraient modulées par la PS et par l'administration du modafinil durant la tâche attentionnelle.
- (2) Les analyses temps-fréquence (*i.e.* ERSP et ITC) fourniraient des marqueurs dynamiques sensibles et potentiellement spécifiques à l'effet de la PS. Ces marqueurs de troubles cognitifs seraient modulés par l'effet du modafinil.

1. ANALYSE DE L'EFFET DE LA PRIVATION DE SOMMEIL

L'effet de la PS a été étudié en comparant les données comportementales, PEC, ERSP et ITC du stimulus cible (de la tâche attentionnelle auditive) pour la condition placebo dans les sessions sans (SP) et avec (AP) privation de sommeil.

1.1 ANALYSE DES DONNEES COMPORTEMENTALES

Dans cette deuxième étude, nous avons observés des différences statistiques dans les réponses comportementales quand les performances entre les sessions SP et AP sont comparées pour la condition placebo (Figure 37 et Tableau 12). Ces différences concernent l'ensemble des paramètres étudiés, à savoir le temps de réponse, le pourcentage de cibles détectées, le pourcentage de faux positifs et le taux d'omissions. Les performances en session AP sont significativement plus faibles par comparaison à la session SP. Ces résultats traduisent un effet délétère de la PS sur les performances comportementales à la tâche attentionnelle auditive. Plus généralement, ces résultats sont le reflet d'une baisse de l'efficacité cognitive des participants de l'étude.

Les données de la littérature indiquent que la PS est classiquement associée à des perturbations de l'efficacité cognitive globale chez le volontaire adulte, jeune et sain. En particulier, les processus

attentionnels (la vigilance), la mémoire épisodique (verbale et visuelle), les capacités d'apprentissage, les fonctions exécutives, la MDT et les processus de décision sont principalement altérés après une période de PS de 24 heures (Lim, Choo et Chee, 2007 ; Chuah *et al.*, 2009 ; Mograss *et al.*, 2009 ; McCoy et Strecker, 2011). Nos résultats sont donc en accord avec ceux de ces précédentes recherches.

Dans une étude EEG, utilisant un paradigme oddball auditif similaire au notre, il a été montré que la PS est associée à une diminution du nombre de cibles détectées (Ray *et al.*, 2012). Nous confirmons les données de cette précédente étude. Nous apportons également des éléments supplémentaires en montrant que la PS impacte négativement l'ensemble des performances comportementales dans un tâche oddballl auditive.

1.2 ANALYSE DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

L'analyse de la latence de l'onde P300 liée au stimulus cible dans la condition placebo (Figure 38 et Tableau 13) n'a montré aucune différence entre les sessions SP et AP. Nous en déduisons donc que la PS n'affecte pas la latence de cette onde attentionnelle.

Nos résultats sont en contradiction avec ceux issus de précédentes études. Une augmentation de la latence de l'onde P300 pour le stimulus cible a été associée à la PS lors de paradigmes oddball auditifs chez des adultes, jeunes et sains (Lee, Kim et Suk, 2003 ; Zukerman, Goldstein et Babkoff, 2007 ; Ray *et al.*, 2012). Aussi, une latence plus longue de l'onde P300 est caractéristique d'une perturbation des fonctions cognitives comme la mémoire à court et long terme, l'attention et l'orientation (Chang *et al.*, 2014). Cette augmentation de latence est également en lien avec une perturbation des réponses comportementales lors de tâches oddball similaires à la notre (Zukerman, Goldstein et Babkoff, 2007 ; Ray *et al.*, 2012). Dans notre étude, le fait que nous observions une perturbation de l'ensemble des performances comportementales à la tâche oddball sans toutefois mettre en évidence une augmentation de la latence de l'onde P300 en session AP (par comparaison à la session SP) est inattendue.

En revanche, l'analyse de l'amplitude de l'onde P300 a indiqué un effet de la session (*i.e.* SP vs. AP) dans la condition placebo (Figure 38 et Tableau 14). En effet, la PS est associée à une diminution globale de l'amplitude de cette onde sur les électrodes de l'axe médian.

Lors d'un paradigme oddball auditif, une étude a montré qu'il existe une diminution de l'amplitude de l'onde P300 après la survenue du stimulus cible chez des sujets jeunes et sains privés de sommeil depuis 38 heures. Cette réduction d'amplitude est positivement corrélée à la baisse des performances à des tests neuropsychologiques mesurant la vigilance et le temps de réaction (Lee, Kim et Suk, 2003). Dans notre étude, nous avons observé que cette diminution d'amplitude provoquée par

la PS est associée à une baisse globale des performances comportementales. En particulier, des temps de réponse significativement plus élevés pour le stimulus cible ont été constatés en session AP (par comparaison à la session SP) pour la condition placebo. Cette dernière observation est le témoin d'une baisse de vigilance et du temps de réaction. Nos résultats semblent donc corroborer ceux de Lee, Kim et Suk (2003) et nuancent ceux de deux autres études ayant montré, lors de tâches oddball auditives, que seule la latence de l'onde P300, pour le son cible, est significativement augmentée chez des adultes, jeunes et sains privés de sommeil entre 24 et 40 heures (Zukerman, Goldstein et Babkoff, 2007 ; Ray *et al.*, 2012).

1.3 ANALYSE TEMPS-FREQUENCE

Dans cette étude II, nous avons identifié lors des analyses temps-fréquence, des patterns électrophysiologiques similaires à ceux déjà observés dans l'étude I. Par conséquent, nous ne procéderons pas à une discussion exhaustive de ces patterns. Des renvois à l'étude I seront utilisés.

1.3.1 ANALYSE DES ACTIVITES EVOQUEES

1.3.1.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

Autour de 300 ms, une δ/θ -ERS (identifiée comme une activité évoquée) liée au stimulus cible a été observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales dans les sessions SP et AP pour la condition placebo (Figure 39B, CP 2).

Sur la base des résultats obtenus dans l'étude I (pour la tâche attentionnelle auditive) et de la discussion de ces derniers (cf. Chapitre III - Discussion de l'étude I, paragraphe 2.1), nous associons cette δ/θ -ERS (Figure 39, CP2) à l'onde P300 (Mazaheri et Picton, 2005 ; Missonnier *et al.*, 2006).

Nous montrons avec l'ACP sur les données ERSP que les oscillations δ/θ sous-tendant cette composante P300 diffèrent entre les deux sessions pour le stimulus cible. Toutefois la différence objectivée n'est pas celle attendue. En effet, la δ/θ -ERS est plus importante sur une électrode centrale dans la session SP (par rapport à la session AP) en condition placebo (Figure 39C, CP 2). Une ERS est associée à un état de désactivation corticale (Steriade et Llinás, 1988 ; Pfurtscheller, 1992 ; Pfurtscheller, Stancak et Neuper, 1996^b). Le fait que nous identifions une ERS moins ample lors de la session AP signifie donc qu'un plus grand nombre de neurones était activé durant la détection du stimulus cible chez les participants privés de sommeil. Cette observation témoigne d'un effort mental plus important (Xu *et al.*, 2011). Au vu des observations, nous suggérons que lors de la session AP, les participants ont eu plus de difficultés pour réaliser la tâche oddball, c'est pourquoi ils ont

volontairement mobilisé d'avantage de ressources attentionnelles lors de la détection du stimulus cible. Sur le plan neurophysiologique cela se traduirait par une activation d'aires corticales additionnelles compensatrices au sein des régions centropariétales. Ce dernier postulat est appuyé par des études en TEP montrant qu'il existe, chez des sujets sains privés de sommeil, une diminution du métabolisme du glucose au sein des aires fronto-pariétales (Thomas *et al.*, 2000) et un recrutement plus important d'aires additionnelles dépendantes des spécificités de la tâche cognitive (Chee *et al.*, 2010 ; Lim *et al.*, 2010).

1.3.1.b La bande α (8-14 Hz)

Autour de 100 ms (après l'apparition du stimulus cible), nous identifions une θ/α -ERS sur les électrodes centro-temporales (Figure 39B, CP 3). Sur la base des résultats obtenus dans l'étude I (pour la tâche attentionnelle auditive) et de la discussion de ces derniers (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude I, paragraphe 2.2), nous associons cette θ/α -ERS (Figure 39B, CP3) à l'onde N100 (Haig et Gordon, 1998 ; Hsiao *et al.*, 2009 ; Kayser *et al.*, 2014).

Lors d'une tâche oddball auditive, il a été montré qu'une PS de 24 h chez des sujets adultes, jeunes et sains engendre une augmentation de latence de l'onde N100 sans toutefois affecter l'amplitude de cette onde (Ray *et al.*, 2012). Dans notre étude II, nous confirmons partiellement ces résultats puisque ni la latence (Annexe 15) et ni l'amplitude (Annexe 16) de l'onde N100 pour le stimulus cible apparaissent sensibles aux effets de la PS.

En revanche, notre ACP sur les données ERSP pour le stimulus cible a mis en évidence des différences entre les sessions SP et AP (en condition placebo) pour la θ/α -ERS sous-tendant l'onde N100 (Figure 39B, CP3). Le fait que cette θ/α -ERS soit plus faible en session SP, au niveau d'une électrode centrotemporale (Figure 39C, CP 3), refléterait un recrutement d'aires corticales plus important au sein du cortex temporal auditif, ce qui traduirait des processus auditifs primaires (la détection du son cible) plus efficaces. Ainsi la PS aurait un effet délétère sur ces processus neuronaux, ce qui expliquerait l'ERS plus importante observée dans la session AP. A ce temps (*i.e.* 100 ms), le traitement de l'information étant pré-attentif (Butler, 1968), il n'est pas possible pour les participants de palier volontairement à cet effet de la PS (comme nous avons pu le voir pour la δ/θ -ERS sous-tendant l'onde P300 ; cf. Chapitre III – Discussion de l'étude II, paragraphe 1.3.1.a).

Nous suggérons donc que la PS induit des effets délétères sur la sélectivité et l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement précoce de l'information auditive. Néanmoins, cette hypothèse reste à confirmer compte-tenu de l'absence d'électrodes sur les régions temporales du scalp.

Cela pourrait d'ailleurs expliquer la topographie plus centrale (que temporelle) de la θ/α -ERS (Figure 39, CP3).

1.3.2 ANALYSE DES ACTIVITES INDUITES

1.3.2.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

A environ 650 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS (identifiée comme une activité induite) est survenue sur les électrodes préfrontales (Figure 39B, CP4). Le fait que nous retrouvions cette activité tardive dans nos deux études (et dans les deux tâches attentionnelle pour la première étude) corrobore l'hypothèse émise précédemment, à savoir qu'il s'agirait de mouvements oculaires de faible amplitude (Cordones *et al.*, 2013). Nous appuyons notre commentaire sur le fait que ces activités tardives sont observées sur les électrodes préfrontales et donc sur des zones proches des yeux.

De plus, nous avons associé cette δ/θ -ERS à une δ/θ -ERD (autour de 650 ms) largement distribuée sur le scalp (avec une prédominance sur les électrodes centropariétales) (Figure 39B, CP4). Comme pour l'étude I, cette δ/θ -ERD pourrait refléter des oscillations corticales lentes dues à la baisse de la vigilance après que le stimulus cible ait été détecté (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993). Le fait que nous n'observions aucune différence pour cette ERD entre les sessions SP et AP en condition placebo traduirait que la PS n'a aucun effet sur la réactivation corticale des neurones de basses fréquences lors de la baisse de vigilance.

Par ailleurs, nous avons montré qu'autour de 300 ms, la δ/θ -ERS liée à l'onde P300 est plus faible sur une électrode centrale dans la session placebo AP (par rapport à la session SP) (Figure 39C, CP 2). Par conséquent, nous supposons que la PS induit un traitement actif plus lent et donc prolongé de l'information auditive (attention et perception). Dans ces circonstances, nous aurions pu nous attendre à observer des différences dans la δ/θ -ERD identifiée autour de 650 ms (Figure 39C, CP 4) reflétant une baisse de vigilance plus tardive dans la session AP.

1.3.2.b La bande α (8-14 Hz)

Une α -ERD est observée sur les électrodes centropariétales à environ 350 ms dans les deux sessions (SP et AP) pour la condition placebo (Figure 39B, CP 1).

Il existe une corrélation positive entre l'amplitude de l' α -ERD et les ressources attentionnelles et mnésiques allouées lors de la détection de la cible dans un paradigme oddball (Klimesch, 1999). L'onde P300 et l' α -ERD sont connues pour être associées et similairement impliquées dans le fonctionnement cognitif, en particulier dans l'allocation attentionnelle et la mise à jour de l'information en mémoire (Klimesch, 1999 ; Klimesch *et al.*, 2007 ; Peng *et al.*, 2012). De plus, Peng *et al.*, (2012) ont montré, en utilisant un paradigme oddball auditif (similaire au notre), qu'il existe une

causalité entre l'onde P300 et l' α -ERD : la première serait modulée par les changements de la seconde. Les auteurs ont appuyé leur postulat en montrant que ces deux composantes (*i.e.* P300 et α -ERD) (1) se produisent dans le même décours temporel (autour de 300 ms), (2) ont la même répartition sur le scalp (*i.e.* sur les zones pariétales) et (3) sont principalement générées par les mêmes structures cérébrales, à savoir le cortex cingulaire postérieur et le lobe occipital (Peng *et al.*, 2012).

Dans notre étude, nous confirmons en partie les résultats de Peng *et al.*, (2012) en montrant que l' α -ERD est observée dans la fenêtre attentionnelle (autour de 300 ms) et sur les mêmes zones de scalp (*i.e.* centropariétales).

Par ailleurs, nous avons montré que l' α -ERD est plus marquée sur les électrodes centropariétales dans la session SP (par comparaison à la session AP) pour la condition placebo lors de la détection du stimulus cible (Figure 39C, CP 1).

L'activité oscillatoire dans la bande α reflèterait des processus de contrôle corticaux inhibiteurs (Uhlhaas et Singer, 2010) et l' α -ERD en particulier traduit un relâchement de l'inhibition corticale et de l'activité synchrone de certains neurones corticaux qui sont dépendants de la tâche cognitive (Klimesch *et al.*, 2007). La présence d'une α -ERD plus importante en session SP suggère qu'il y a d'avantage de neurones recrutés pour promouvoir des mécanismes attentionnels efficaces. En d'autres termes, la PS aurait un effet délétère sur les mécanismes de désynchronisation de l'activité oscillatoire α , ce qui correspondrait à un marqueur de déclin cognitif.

Par ailleurs, nous avons montré que les différences identifiées pour l' α -ERD entre les sessions SP et AP pour la condition placebo sont localisées principalement sur les électrodes centropariétales de l'hémisphère droit (Figure 39C, CP 1). Dans cette seconde étude, une analyse groupée pour les réponses de la main droite et de la main gauche a été réalisée. Une α -ERD sur l'hémisphère droit pourrait donc être imputables à la réponse motrice de la main gauche. Nous appuyons ce commentaire sur le fait qu'une α -ERD a été décrite lors de la production d'une réponse motrice volontaire (Pfurtscheller et Berghold, 1989 ; Pfurtscheller, 1992 ; Pfurtscheller, Zalaudek et Neuper, 1998). Néanmoins cette désynchronisation apparaît classiquement sur les régions rolandiques controlatérales environ deux secondes avant le mouvement. Par conséquent, l' α -ERD que nous observons a une topographie trop postérieure et apparaît trop tardivement pour être associée au mouvement. De plus, dans le paradigme oddball que nous avons utilisé, la réponse motrice n'est pas entièrement volontaire puisque dépendante de l'apparition du stimulus cible. Il est donc difficile de comparer nos résultats avec ceux provenant de tâches EEG ayant étudié le mouvement volontaire.

A ce jour, une étude a décrit un pattern de désynchronisation moteur durant un paradigme oddball auditif similaire au notre (Cacace et McFarland, 2003). Les auteurs ont mis en évidence une ERD liée à la réponse de l'index droit lors de la détection de la cible mais uniquement dans la bande β sur les régions centrales gauches (correspondant à l'activation des aires sensorimotrices).

Lors de l'ACP sur les données ERSP du stimulus cible, nous avons également constaté que l' α -ERD sur les électrodes centropariétales (à environ 350 ms) est associée à une α -ERS sur les électrodes frontocentrales (Figure 39B, CP 1) qui est plus importante en session placebo AP (Figure 39C, CP1).

Une α -ERS a déjà été décrite durant des périodes d'inactivité mentale (Klimesch, 1996). Il a été suggéré que cette α -ERS joue un rôle dans l'introduction d'effets inhibiteurs sur le cortex. Elle pourrait bloquer la recherche en mémoire d'informations non pertinentes dans une partie d'un réseau neuronal (Klimesch, 1996). L'amplitude de l' α -ERS est aussi corrélée positivement à l'efficacité des processus de contrôle de l'inhibition comportementale (Klimesch, Sauseng et Hanslmayr, 2007).

Ainsi nous suggérons que la PS a provoqué des effets inhibiteurs inadaptés sur une partie du réseau exécutif lors du traitement des informations liées au stimulus cible (probablement en considérant ces informations comme non-pertinentes). Cette hypothèse est corroborée par une étude montrant que la PS est associée à une perte de connectivité au sein des aires corticales préfrontales chez des volontaires, jeunes et sains (Verweij *et al.*, 2014).

2. ANALYSE DE L'EFFET DU MODAFINIL COUPLE A LA PS

L'effet du modafinil couplé à la PS a été étudié en comparant les données comportementales, PEC, ERSP et ITC du stimulus cible (de la tâche attentionnelle auditive) pour les conditions modafinil et placebo dans la session avec privation de sommeil (AP).

2.1 ANALYSE DES DONNEES COMPORTEMENTALES

Dans cette deuxième étude, nous n'avons pas observé de différence concernant le temps de réponse, le pourcentage de cibles détectées et le pourcentage d'omissions en comparant les conditions modafinil et placebo en session SP (Figure 37 et Tableau 12). En l'absence de PS (*i.e.* session SP), les performances comportementales sont donc similaires entre les conditions modafinil et placebo. Pour rappel, lors de la session SP, le modafinil n'est pas encore administré aux participants (traitement en prise unique le matin qui suit la nuit de PS). Ainsi, nous nous attendions à obtenir des performances similaires entre les deux conditions pour cette session. Nos résultats traduisent la reproductibilité des mesures comportementales de notre paradigme oddball. Ce propos est toutefois à nuancer étant donné que nous avons constaté un pourcentage de faux positifs significativement plus important dans la condition placebo par rapport à la condition modafinil en session SP.

Par ailleurs, nous avons observé certaines différences dans les réponses comportementales quand les performances entre les conditions modafinil et placebo sont comparées lors de la session AP (Figure 37 et Tableau 12). En effet, la condition modafinil est associée à des performances significativement meilleures : un temps de réponse plus court, un pourcentage de cibles détectées plus élevé ainsi que des pourcentages de faux positifs et d'omissions plus faibles.

Il a été montré que des substances psycho-actives pouvaient avoir un effet sur les perturbations cognitives induites par une PS (Killgore *et al.*, 2008). C'est le cas du modafinil qui atténuerait les effets délétères de la PS sur la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention chez le rongeur (Piérard *et al.*, 2007) et chez l'adulte sain (Repantis *et al.*, 2010 ; Ray *et al.*, 2012). Nos résultats corroborent les résultats de ces études en montrant que le modafinil atténue les effets de la PS sur les performances comportementales dans une tâche attentionnelle. Plus généralement, nous pouvons en déduire que ce médicament impacte positivement l'efficacité cognitive chez des participants jeunes et sains privés de sommeil pendant 24 heures.

Nous avons aussi montré que la PS a un effet sur la condition modafinil (*i.e.* sessions SP vs. AP). Cela signifie que le modafinil améliore les performances en session AP (par comparaison à la condition placebo) mais sans toutefois permettre un retour à la ligne de base (*i.e.* session SP). En d'autres termes, ce médicament atténue mais n'annule pas les effets de la PS sur les performances comportementales à la tâche oddball.

Lors d'un paradigme proche du notre et avec le même type de participants, Ray *et al.*, (2012) ont montré que le modafinil réduit significativement le pourcentage d'erreurs pour le nombre de cibles détectées avec un retour à des valeurs proches de celles enregistrées en ligne de base (*i.e.* avant la PS). Par comparaison à la notre, cette étude a donc observé un effet plus marqué du modafinil sur les performances comportementales à la tâche. Toutefois, dans cette dernière étude, les auteurs ont utilisé une dose de 400 mg de modafinil, contre une dose de 200 mg dans la notre. Il est possible que la différence de posologie soit à l'origine des divergences observées sur les réponses comportementales (*i.e.* un effet moins marqué du modafinil sur la PS dans notre étude).

En résumé, nous suggérons que la PS engendre un déficit de l'activité dans le réseau exécutif et attentionnel (cortex préfrontal latéral et médian, cortex pariétal postérieur et thalamus) et que le modafinil atténue ces effets en modulant l'activité dans ce réseau (Thomas et Kwong, 2006). Cette modulation permettrait d'accroître la vigilance chez les participants, il en résulterait de meilleures performances à la tâche oddball.

2.2 ANALYSE DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS

Les analyses de latence (Figure 38 et Tableau 13) et d'amplitude (Figure 38 et Tableau 14) de l'onde P300 du stimulus cible n'ont révélé aucune différence entre les conditions modafinil et placebo lors de la session AP. Nous en déduisons donc que le modafinil n'a pas d'effet sur les caractéristiques de l'onde P300. Ce traitement étant connu pour atténuer les effets délétères de la PS chez le volontaire jeune et sain, en particulier sur les fonctions exécutives et attentionnelles (Repantis *et al.*, 2010), il est surprenant de constater qu'il ne module pas les caractéristiques de cette onde attentionnelle.

Néanmoins, il est possible que l'effet de ce médicament ait été atténué par différents facteurs liés au participant lui-même, telle qu'une baisse de la motivation lors de la seconde session AP, pouvant moduler la latence et l'amplitude de l'onde P300 (Bourgerol, 1993 ; Hansenne, 2000 ; Polich, 2007).

Dernièrement, en utilisant un paradigme oddball similaire au notre, l'équipe de Yaman *et al.*, (2015) a montré qu'une semaine de traitement par modafinil (200 mg/24h) réduit la latence de l'onde P300 sur les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, et Pz) et augmente l'amplitude de cette onde (uniquement sur Fz) chez de jeunes patients (16-49 ans) souffrant d'hypersomnie idiopathique. Ces modifications de latence et d'amplitude sont accompagnées d'une amélioration des performances cognitives, en particulier de la vigilance et des fonctions exécutives (Yaman *et al.*, 2015). Il est toutefois difficile de comparer nos résultats avec ceux de cette dernière étude tant la méthodologie employée diffère. En effet, les auteurs ont étudié l'effet du modafinil chez des patients présentant un trouble du sommeil (mais sans PS induite) et non chez des volontaires sains. De plus, le médicament a été administré durant une semaine (et non en prise unique comme dans notre étude).

Nous avons précédemment évoqué une étude ayant décrit les effets d'une PS de 24 heures sur l'onde P300 lors d'une tâche oddball auditive, chez des sujets jeunes et sains (25-30 ans) (Ray *et al.*, 2012). Cette étude est également la seule à avoir étudié l'effet combiné d'une dose de modafinil (400 mg) et de la PS chez ce type de participants. Les auteurs n'ont constaté aucun effet de la PS ou du modafinil couplé à la PS sur l'amplitude de l'onde P300. En revanche, ils ont montré que le modafinil diminue la latence de l'onde P300 (augmenté par la PS) pour un retour à la ligne de base (*i.e.* évaluation sans PS). Cette diminution est accompagnée d'une amélioration des performances comportementales (nombre de cibles détectées ; par comparaison à une session AP sans modafinil) avec un retour à des valeurs proches de celles recueillies en ligne de base (*i.e.* évaluation sans PS).

Dans notre étude, nous avons montré que le modafinil est associée à des performances comportementales significativement meilleures en session AP (par rapport à la session AP en condition placebo) mais sans retour à la ligne de base (*i.e.* session SP). Néanmoins, nous n'avons pas constaté d'effet de ce médicament sur la latence de l'onde P300. Encore une fois, la différence de

posologie (200 mg dans notre étude vs. 400 mg dans celle de Ray *et al.*, (2012)) pourrait expliquer la différences de résultats entre notre étude et celle de Ray *et al.*, (2012).

2.3 ANALYSE TEMPS-FREQUENCE

Dans cette étude II, nous avons identifié lors des analyses temps-fréquence, des patterns électrophysiologiques similaires à ceux déjà observés dans l'étude I. Par conséquent, nous ne procéderons pas à une discussion exhaustive de ces patterns. Des renvois à l'étude I seront utilisés.

2.3.1 ANALYSE DES ACTIVITES EVOQUEES

2.3.1.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

A environ 300 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS a été observée sur les électrodes frontales, centrales et pariétales dans les deux conditions (Figure 41B, CP 3). Sur la base des résultats obtenue dans l'étude I (pour la tâche attentionnelle auditive) et de la discussion de ces derniers (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude I, paragraphe 2.1), nous suggérons que cette δ/θ -ERS (Figure 41, CP3) sous-tend l'activité de l'onde P300 (Mazaheri *et Picton*, 2005 ; Missonnier *et al.*, 2006).

Dans la condition modafinil en session AP, cette δ/θ -ERS est apparue plus importante sur deux électrodes centropariétales (Figure 41C, CP 3). Lors de l'étude de l'effet de la PS (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude II, paragraphe 1.3.1.a), nous avons montré qu'une δ/θ -ERS, similaire à celle-ci, était plus faible sur une électrode centrale dans la session AP en condition placebo (par rapport à la session SP) (Figure 39C, CP 2). Nous avons alors suggéré que le déclin cognitif induit par la PS rendait la tâche oddball plus difficile et que les participants devaient par conséquent mobiliser d'avantage de ressources attentionnelles pour la réaliser.

Ici, dans l'étude du modafinil sur la PS, la condition modafinil en session AP a été associée à une δ/θ -ERS plus importante (par comparaison à la condition placebo en session AP). Cela reflète donc un recrutement moins important d'aires corticales pour le traitement de l'information auditive. De plus, comme nous observons que la condition modafinil en session AP (comparée à la condition placebo en session AP) est associée à de meilleures performances comportementales à la tâche oddball, nous supposons que le médicament contribue à améliorer la sélectivité et l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement du stimulus cible. Il en résulterait une activation corticale plus faible et de meilleures performances comportementales.

2.3.1.b La bande α (8-14 Hz)

Autour de 100 ms (après l'apparition du stimulus cible), une α -ERS a été observée sur les électrodes centrales (Figure 41B, CP 2). Lors de la discussion des résultats concernant l'étude de l'effet de la PS (cf. Chapitre III - Discussion, paragraphe 1.3.1.b), nous avons suggéré qu'un pattern électrophysiologique similaire sous-tendait l'activité de l'onde N100 (Haig et Gordon, 1998 ; Hsiao et al., 2009 ; Kayser et al., 2014). Nous en avons alors déduit que la PS induit des effets délétères sur la sélectivité et l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement auditif primaire de l'information.

Ici, dans l'analyse de l'effet du modafinil couplé à la PS, nous constatons que cette α -ERS (autour de de 100 ms) ne diffère pas entre les conditions modafinil et placebo lors de la session AP (Figure 41C, CP 2). Nous en déduisons donc que le modafinil n'atténue pas les effets négatifs de la PS sur le traitement précoce des informations sensorielles (traitement auditif primaire) relatives au stimulus cible.

Lors d'un paradigme oddball, Ray et al., (2012) ont montré, que le modafinil annule les effets de la PS sur la latence de l'onde N100 (diminution de la latence pour retour à la ligne de base). Les auteurs ont également montré que le médicament n'a aucun effet sur l'amplitude de cette onde. Nos analyses de latence (Annexe 15) et d'amplitude (Annexe 16) de l'onde N100 ne montrent pas de différence entre les conditions modafinil et placebo lors de la session AP.

Nos résultats suggèrent que le modafinil ne module pas les caractéristiques de l'onde N100 et ne corrobore que partiellement les résultats de Ray et al., (2012). De plus, notre analyse en PEC corrobore celle issues de l'analyse temps fréquence (*i.e.* ACP sur les données ERSP) dans laquelle nous ne retrouvons pas de différence entre les conditions modafinil et placebo en session AP pour les activités (*i.e.* α -ERS) sous-tendant l'onde N100 (Figure 41C, CP 2).

2.3.2 ANALYSE DES ACTIVITES INDUITES

2.3.2.a Les bandes δ (2-4 Hz) et θ (5-7 Hz)

Environ 800 ms après l'apparition du stimulus cible, une δ/θ -ERS (identifiée comme une activité induite) a été observée sur les électrodes préfrontales (Figure 41B, CP4). Sur la base des résultats obtenus lors des analyses précédentes et de la discussion de ces derniers (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude I, paragraphe 3.1), nous supposons que cette activité tardive est liée à des mouvements oculaires de faible amplitude (Cordones et al., 2013).

Cette δ/θ -ERS a été associée à une δ/θ -ERD distribuée sur l'ensemble du scalp (avec une prédominance sur les électrodes pariétales) (Figure 41B, CP4). Précédemment, nous avons vu que cette activité pouvait correspondre à une réactivation des rythmes cérébraux lents consécutivement à la baisse de vigilance qui est survenue après la détection du stimulus cible (Steriade, McComick et Sejnowski, 1993).

Le fait que cette δ/θ -ERD soit moins intense dans la condition modafinil en session AP (par rapport à la condition placebo en session AP) traduit un recrutement de neurones moins important. Nous suggérons que cette désynchronisation s'est faite plus précocement dans la condition modafinil en session AP par comparaison à la condition placebo dans cette même session. Ainsi la topographie que nous observons (Figure 41B, CP4) correspondrait à la fin de cette activité (*i.e.* δ/θ -ERD). Cela expliquerait les différences observées entre les deux conditions pour cette session AP (Figure 41C, CP4). Ce postulat est en accord avec une hypothèse que nous avons précédemment développée : la PS aurait induit un traitement actif et prolongé de l'information auditive (attention et perception) (cf. Chapitre III - Discussion de l'étude II, paragraphe 1.3.2.a).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, nous supposons que le modafinil a provoqué une baisse de vigilance plus rapide après la détection du stimulus probablement pour une préparation mentale au prochain stimulus plus efficace.

2.3.2.b La bande α (8-14 Hz)

Une α -ERD a été observée sur les électrodes centropariétales à environ 400 ms en session AP dans les conditions modafinil et placebo (Figure 41B, CP 1). Lors de la discussion concernant l'étude de l'effet de la PS (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude II, paragraphe 1.3.2.b), nous avons identifié un pattern électrophysiologique similaire. Nous avons alors décrit que cette α -ERD refléterait l'efficacité des processus attentionnels et mnésiques (Klimesch, 1999) et que sa diminution (induit par la PS) constituerait un marqueur du déclin cognitif.

Lorsque nous comparons les conditions modafinil et placebo en session AP, nous montrons que cette α -ERD est plus importante sur les électrodes centropariétales droites dans la condition modafinil AP (Figure 41C, CP 1). Ainsi, nous suggérons que le modafinil module l'effet de la PS en recrutant d'avantage de neurones afin de promouvoir des mécanismes attentionnels et mnésiques plus efficaces. L'augmentation de l' α -ERD (autour de 400 ms) constituerait donc un marqueur de l'effet du modafinil sur la PS.

Par ailleurs, cette α -ERD a été associée à une α -ERS sur les électrodes frontocentrales (Figure 41B, CP 1).

Lors de la discussion concernant l'étude de l'effet de la PS (cf. Chapitre III – Discussion de l'étude II, paragraphe 1.3.2.b), nous avons identifié un pattern électrophysiologique similaire. Nous avons alors suggéré que la PS provoque des effets inhibiteurs « inadaptés » sur une partie du réseau exécutif lors du traitement des informations liées au stimulus cible (probablement en considérant ces informations comme non-pertinentes).

Ici, nous confirmons l'effet de la PS sur l' α -ERS sur les régions frontales en montrant qu'elle est plus importante en condition placebo en session AP (par rapport à la condition modafinil en session AP) (Figure 41C, CP1). De plus, nous suggérons que le modafinil a diminué les effets inhibiteurs « inadaptés » provoqués par la PS sur le réseau frontal attentionnel et exécutif. Cette hypothèse est soutenue par une étude récente montrant, lors d'un paradigme oddball, que 200 mg de modafinil (en prise unique) diminue la puissance spectrale (absolue) sur les électrodes frontales, chez des sujets jeunes et sains (Aprigio *et al.*, 2015). Les auteurs ont conclu que le modafinil module l'activité corticale frontale pour favoriser l'efficacité des processus cognitifs.

3. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE II

En accord avec les données de la littérature, l'analyse des réponses comportementales à la tâche oddball auditive montre que la PS engendre un effet délétère sur le fonctionnement cognitif chez les participants inclus dans cette étude II. Le modafinil, un traitement ayant des effets connus sur la vigilance, atténuerait ces effets sans toutefois les annuler.

Contrairement à sa latence, l'amplitude de l'onde P300 serait sensible à l'effet de la PS. Dans notre étude cet effet se caractérise par une diminution globale de l'amplitude sur les électrodes de l'axe médian, ce qui semble être évocateur du déclin cognitif induit par la PS. En revanche, le modafinil n'a pas d'effet sur les caractéristiques de cette onde attentionnelle. Il ne modulerait donc pas les effets délétères de la PS à ce niveau.

Les données ITC ainsi que l'ACP sur les données ERSP mettent en évidence des marqueurs de troubles cognitifs induits par la PS. Nos résultats illustrent également de quelle manière le modafinil, peut atténuer les effets de la PS sur ces marqueurs.

L'analyse des activités évoquées dans le domaine temps-fréquence (*i.e.* ITC et ERSP) indique que la PS module (1) la θ/α -ERS impliquée dans la génération de l'onde N100 et (2) la δ/θ -ERS sous-tendant l'onde P300. Ces modulations se traduisent par une baisse de l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement de l'information auditive (*i.e.* précoce pour l'onde N100 et élaboré pour l'onde P300). Il semblerait que le modafinil atténue les effets de la PS à ce niveau,

particulièrement en améliorant la sélectivité et l'efficacité des processus neuronaux impliqués dans le traitement élaboré (autour de 300 ms dans les bandes δ/θ) de l'information auditive. En revanche, ce médicament n'aurait aucun effet sur les effets délétères de la PS induits lors du traitement précoce (autour de 100 ms dans la bande α) de l'information auditive.

Nos ACP sur les données ERSP illustrent également que la PS est associée à certains changements tardifs (relatifs à l'apparition du stimulus cible) dans les activités induites.

D'une part, la PS aurait un effet délétère sur les mécanismes de désynchronisation de l'activité oscillatoire spécifiquement dans les bandes δ/θ et α . En particulier, la α -ERD qui apparaît diminuée sur les électrodes pariétales par la PS, semble être un marqueur robuste du déclin cognitif compte-tenu de son implication bien connue dans les processus cognitifs.

D'autres parts, la PS modulerait l'activité dans une partie du réseau frontal attentionnel et exécutif en augmentant les mécanismes de synchronisation dans la bande α . Cette augmentation serait le reflet d'une perte de connectivité entre certaines aires corticales frontales.

Globalement, le modafinil atténuerait les effets délétères de la PS sur l'ensemble des activités induites.

DISCUSSION GENERALE

1. MISE EN RELATION DES DONNEES DES DEUX ETUDES

Dans les deux études, les analyses ERSP et ITC ont permis d'identifier des marqueurs EEG du fonctionnement cognitif au cours de deux tâches attentionnelles de type oddball. Dans cette section nous reviendrons uniquement sur les résultats issus de la tâche oddball auditive (pour le stimulus cible) du fait qu'elle est commune aux deux études.

Dans l'étude I, nous avons montré que les analyses CSD-ITC et -ERSP fournissent une sensibilité suffisante pour détecter des marqueurs EEG de l'effet du donepezil.

Dans l'étude II, nous avons utilisé la même méthodologie que celle employée dans l'étude I. Malgré l'absence de transformations CSD sur les données et un faible nombre d'électrodes (*i.e.* 25) comparé à l'étude I (*i.e.* 58), nous avons montré que les analyses temps fréquence (*i.e.* ERSP et ITC) sont pertinentes pour détecter des marqueurs de troubles cognitifs induits par une PS. Aussi, nous avons pu identifier au moyen de ces méthodes de quelle manière ces marqueurs sont modulés par une dose de modafinil.

Les différentes ACP réalisées dans les études I (Figure 30) et II (Figures 39 et 41) sur les données CSD-ERSP du stimulus cible ont mis en évidence des patterns électrophysiologiques globalement similaires. A titre d'exemple, nous observons systématiquement une α -ERS autour de 100 ms dans les différentes ACP (Figures 30B, 39B, et 41B).

Ces observations peuvent s'expliquer par trois raisons :

- il s'agit de la même tâche attentionnelle dans les deux études,
- les deux études sont réalisées chez le même type de participant,
- le donepezil, la PS, et le modafinil ont en commun le fait de moduler le fonctionnement cognitif et en particulier les processus attentionnels et exécutifs.

Les ACP font ressortir des composantes principales essentiellement dans les bandes δ/θ et α (Figures 30A, 39A, et 41A) dont les activités ont principalement été localisées sur les électrodes frontales et centropariétales (Figures 30B, 39B, et 41B). Nos résultats sont en concordance avec les réseaux attentionnels décrits par Corbetta *et al.*, (Corbetta *et al.*, 2000 ; Corbetta, Patel et Shulman, 2008). Selon ces auteurs, il existerait deux réseaux attentionnels :

- Le réseau fronto-pariétal dorsal (FPD) connecte le cortex pariétal dorsal au cortex frontal dorsal et jouerait un rôle dans l'attention active (attente d'un stimulus, focalisation de l'attention dans une tâche).

- Le réseau fronto-pariétal ventral (FPV) connecte quant à lui, la jonction temporo-pariétale au cortex préfrontal ventral.

Ce second réseau serait impliqué dans la détection de stimuli pertinents (cibles) dans l'environnement. Lors d'un paradigme oddball visuel, ce réseau FPV serait d'avantage impliqué lors de la détection d'un stimulus cible alors que le réseau FPD serait plutôt sollicité lors de la détection d'un stimulus distracteur (Bledowski *et al.*, 2004^b). Une récente méta-analyse a également révélée que le réseau attentionnel FPV est systématiquement activé lors de la détection d'un stimulus cible dans le cadre d'un paradigme oddball auditif (Kim *et al.*, 2014). Ainsi, le fait que nous observions, dans notre tâche auditive (et pour les deux études), des activités localisés essentiellement sur les électrodes frontales et centro-pariétales apparaît cohérent.

Reches *et al.*, (2013) ont montré lors d'une tâche cognitive (paradigme de reconnaissance avec délai de visages et de scènes) que les analyse temps-fréquence permettent d'identifier des marqueurs EEG de l'effet du donepezil chez des sujets jeunes et sains. Leurs résultats suggèrent que le donepezil module la connectivité entre l'activité θ (3-8 Hz) dans des zones fronto-centrales et l'activité α (7-13 Hz) dans des zones pariétales. Une corrélation positive entre l'activation de ce réseau et les performances en MDT a également été reportée dans cette étude. Les auteurs ont donc conclu que ce réseau « frontocentral /pariétal - θ/α » serait impliqué dans les processus attentionnels.

Les résultats que nous obtenons dans l'étude I (pour le stimulus cible dans la tâche auditive) corroborent ceux de Reches *et al.*, (2013). Précédemment, nous avons suggéré que le donepezil module l'activité cholinergique. Sur le plan neurophysiologique, cette modulation se traduirait par une modification de la connectivité fonctionnelle dans le réseau FPV qui serait lui-même sous-tendu par des activités oscillatoires δ/θ et α .

Par ailleurs, des études en TEP montrent que la PS est associée, chez des sujets jeunes et sains, à une diminution du métabolisme du glucose au sein des aires fronto-pariétales et du thalamus (Thomas *et al.*, 2000) ainsi qu'à un recrutement plus important d'aires corticales additionnelles qui sont dépendantes des spécificités de la tâche (Lim *et al.*, 2010 ; Chee *et al.*, 2010). Cet hypométabolisme présent dans les régions frontales (Mu *et al.*, 2005^a) et pariétales postérieures (Mu *et al.*, 2005^b) est aussi positivement corrélé avec le déficit des performances en MDT.

La PS provoquerait un dysfonctionnement cholinergique (Chuah et Chee, 2008 ; Chuah *et al.*, 2009). Ce postulat est d'ailleurs corroboré par le fait que le donepezil atténue les effets délétères de la PS sur le fonctionnement cognitif chez des volontaires jeunes et sains.

D'un point de vue neurofonctionnel, l'effet du donepezil sur la PS se refléterait par une restauration de l'activité corticale postérieure (sulcus intrapariétal et cortex extrastrié), structures impliquées dans les processus attentionnels (Chuah et Chee, 2008). En IRMf, il a été montré lors

d'une tâche de mémoire, que les effets du donepezil sur la PS se traduisent par une augmentation de l'activation des structures cérébrales impliquées dans les processus attentionnels (en particulier les régions préfrontales) (Chuah *et al.*, 2009). Comme nous avons identifié lors de nos analyses ACP des patterns électrophysiologiques proches dans les études I et II pour l'analyse du stimulus cible (dans la tâche auditive), nous confirmons que la PS peut, au moins en partie, être expliquée par une perturbation cholinergique. Nous suggérons, qu'à l'inverse du donepezil, la PS serait associée à une perturbation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau FPV qui serait lui-même sous-tendu par des activités oscillatoires δ/θ et α .

Le modafinil est utilisé en cas de somnolence excessive diurne ou de narcolepsie. Bien que son efficacité ait été prouvée, son mécanisme d'action reste à ce jour controversé dans plusieurs études. Il améliorerait la vigilance en activant le cortex frontal *via* l'hypothalamus et/ou le noyau tubéromammillaire (Lin, Hou et Juvet, 1996 ; Scammell *et al.*, 2000). Il pourrait également inhiber les récepteurs à la dopamine et la libération de GABA (Ferraro *et al.*, 1999 ; Korotkova *et al.*, 2015). Une stimulation indirecte de la noradrénaline (en particulier *via* les récepteurs noradrénergiques $\alpha 1$) et d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, histamine, adrénaline, glutamate et acétylcholine) constituerait également des mécanismes d'action probables du modafinil (Lin *et al.*, 1992 ; Ballon et Feifel, 2006). Certaines données issues des expériences animales suggèrent que ce médicament pourrait aussi agir en activant directement le noyau tubéromammillaire et les neurones orexinergiques au sein de l'aire péri-fornicale (Scammell *et al.*, 2000).

Sur le plan électrophysiologique, il a été montré que le modafinil pouvait augmenter l'activité au sein du circuit thalamo-cortical. Cette modulation serait étroitement liée aux effets positifs de ce médicament sur l'attention, la mémoire et les processus d'apprentissage (Urbano, Leznik et Llinás, 2007). Les activités induites reflètent des modifications dans la connectivité fonctionnelle au sein du circuit thalamo-cortical (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). Dans l'étude II, nous avons suggéré que le modafinil atténue les effets délétères de la PS sur l'ensemble des activités induites. Nous avons également émis l'hypothèse que la PS serait associée à une perturbation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau FPV.

Sur la base de ces résultats et de leur interprétation, nous supposons que le modafinil module la connectivité fonctionnelle au sein du réseau exécutif FPV qui serait sous-tendu par des activités oscillatoires δ/θ et α . Ce postulat est corroboré par une étude en IRMf ayant montré, durant une tâche attentionnelle de type n-back, qu'une dose de modafinil (200 mg) permettait d'annuler les effets de la PS (diminution de l'activité) dans le réseau exécutif (cortex préfrontal latéral et médian, cortex pariétal postérieur et thalamus) (Thomas et Kwong, 2006).

En résumé, les marqueurs EEG du fonctionnement cognitif que nous avons identifiés dans nos deux études (pour le stimulus cible dans la tâche auditive) semblent partager certaines bases neurophysiologiques. L'ensemble de nos résultats suggèrent que le réseau fronto-pariétal serait sous-tendu par les oscillations δ/θ et α . L'efficacité cognitive serait le reflet de la fonctionnalité de ce réseau. Ce dernier serait également sensible au déclin cognitif en particulier dans la bande de α .

2. CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES

2.1 LIMITES LIEES AU PARADIGME ODDBALL

Nous avons utilisé dans nos études des tâches oddball nécessitant une réponse motrice. L'interprétation de certains de nos résultats s'est avérée complexe dans la mesure où il était difficile de distinguer les activités physiologiques émanant de processus cognitifs de celles résultant de l'acte moteur. Il aurait été intéressant d'utiliser un paradigme oddball dans lequel il est demandé au participant de compter mentalement les stimuli cibles (Fujimoto *et al.*, 2012). Néanmoins, dans ce type de paradigme, il n'est possible de savoir si le participant a fait attention à tous les stimuli. Ainsi, le fait d'intégrer dans l'analyse des stimuli cibles non reconnus par le participant pourrait biaiser les résultats.

Pour le paradigme oddball auditif, l'intervalle inter-stimulus (ISI) était de 1550 ms. Les analyses réalisées sur les données ERSP ont révélé des activités très tardives (au-delà d'une seconde après l'apparition du stimulus cible), en particulier dans la bande β (Figures 29 et 30). Ces observations nous ont contraintes à utiliser une période de référence pour la normalisation des données ERSP plus courte (*i.e.* -150 -50 ms) que celle souhaitée (*i.e.* -500 -50 ms).

De plus, lors des analyses temps-fréquence, nous avons paramétré le nombre de cycle à 2,5 pour les basses fréquences. Cela signifie que le calcul de l'activité δ à 2,5 Hz nécessite 1 seconde de données (taille de la fenêtre d'analyse). Un ISI de 1550 ms ne permet donc pas de calculer l'activité δ à 1 Hz puisque la fenêtre d'analyse serait trop importante (*i.e.* 2,5 secondes)⁹. Il aurait été intéressant d'avoir un ISI plus important (2500 ms) pour analyser l'activité δ dans une plus large étendue de fréquence (1 - 4 Hz).

⁹ Pour un calcul de l'activité δ à 2,5 Hz, la taille de la fenêtre d'analyse est de $(1/2,5)*2,5 = 1$ sec

Pour un calcul de l'activité δ à 1 Hz, la taille de la fenêtre d'analyse serait de $(1/1)*2,5 = 2,5$ sec

2.2 LIMITES LIÉES AUX PARTICIPANTS

Dans ce travail de thèse, nous avons choisi de travailler avec des participants adultes, jeunes et sains afin de réduire la variabilité inter-individuelle dans le fonctionnement cognitif liée à l'âge. De plus, nous voulions nous assurer que les différences objectivées dans les études soient bien imputables aux variables indépendantes des protocoles (médicaments, privation de sommeil) et non à des modifications électrophysiologiques liées à l'âge. En effet, il existe des changements dans l'activité EEG avec l'avancée en âge. Les enregistrements en resting-state indiquent qu'il y a des modifications progressives de la puissance spectrale, avec (1) une diminution prononcée de puissance dans la bande α (8-13 Hz), (2) un ralentissement global de l'activité EEG de fond, et (3) une augmentation des activités δ et θ (Klimesch, 1999). Néanmoins, la MA est une pathologie se produisant chez la personne âgée. Par conséquent, il serait pertinent de répliquer nos études, chez des volontaires âgés et sains.

2.3 UTILISATION DES TRANSFORMATIONS CSD

Dans l'étude I, nous avons utilisé des transformations *Curent Source Density* (CSD) afin d'améliorer la résolution spatiale des signaux EEG et ainsi obtenir des topographies de scalp plus détaillées (Tenke *et al.*, 1998). Certains de nos résultats, décrits dans cette première étude, concernent des électrodes localisées sur les bords du scalp (*i.e.* préfrontales, temporales et occipitales). Il est connu que les analyses basées sur la méthode « *spherical spline Laplacian* » peuvent donner des estimations erronées pour ces électrodes en bordure de scalp (Babiloni *et al.*, 1995). Par conséquent, certaines de nos interprétations doivent être considérées avec précaution. Le fait d'augmenter le nombre d'électrodes de scalp (jusque 256) pourrait diminuer considérablement ces erreurs d'estimation (Babiloni *et al.*, 1995). De plus, pour estimer les CSD, nous avons utilisé des splines ayant une flexibilité modérée ($m = 4$). Récemment, il a été montré que l'utilisation de splines rigides ($m \geq 5$) préserverait l'activité en bordure de scalp (Tenke et Kayser, 2015).

Dans l'étude II, nous n'avons pas pu utiliser de transformations CSD sur les données temps-fréquence compte tenu du faible nombre de voies (25) mais aussi et surtout compte tenu de l'absence d'électrodes sur les zones temporales. Nous avons alors opté pour un calcul des données ITC et ERSP sur la base d'une référence moyennée. Le fait que nous obtenions plus ou moins les mêmes composantes dans les deux études par l'ACP sur les données ERSP pose question quant à l'utilité des CSD. En effet, si on compare les résultats pour le stimulus cible dans les études I (Figure 30B) et II (Figures 39B et 41B), on constate que, effectivement, les topographies apparaissent plus détaillées dans l'analyse en CSD-ERSP (*i.e.* étude I). Toutefois, les topographies provenant de l'analyse ERSP

en référence moyennée (*i.e.* étude II) apparaissent suffisamment détaillées pour permettre une interprétation correcte des données.

Ainsi, l'utilisation des transformations CSD est discutable compte-tenu des erreurs d'estimation qu'elles peuvent fournir en bordure du scalp et des étapes supplémentaires de pré-traitement qu'elles impliquent sur les signaux EEG.

2.4 LIMITES DES ANALYSES STATISTIQUES

Une analyse statistique est basée sur le rejet de l'hypothèse nulle (H_0), c'est-à-dire une absence de différence entre deux conditions. Il est toutefois possible de rejeter H_0 à tort, c'est l'erreur de type I (considérer un effet statistique significatif alors qu'il ne l'est pas).

Dans ce travail, nous avons eu recours à des ACP sur les données ERSP afin d'augmenter la puissance statistique de nos analyses, compte tenu du nombre de variables impliquées (58 ou 25 électrodes et 150 échantillons de temps). Cependant, même en utilisant une ACP, un test statistique est effectué pour chaque électrode (58 ou 25 électrodes selon l'étude) pour la comparaison entre deux topographies dans une fenêtre temps-fréquence donnée. Nos analyses statistiques sont donc discutables surtout quand on sait que l'erreur de type I est multipliée par le nombre de tests statistiques.

Afin de palier à ce problème des comparaisons multiples, il est possible d'utiliser des méthodes mathématiques pour corriger la valeur de p . C'est le cas de la correction de Bonferroni qui est la plus utilisée et qui se base sur la notion de « *family-wise-error rate (FWE)* ». Dans notre cas de figure, cette méthode considère, non pas une électrode mais la totalité des électrodes du scalp comme un ensemble. Ainsi la correction de Bonferroni détermine la valeur corrigée de p (p_{FWE}) en fonction du FWE et du nombre d'électrodes¹⁰. Par conséquent, cette méthode est très restrictive et conduit généralement à une absence de résultats significatifs surtout quand le nombre d'électrodes est important. Nous avons testé cette correction dans nos différentes analyses statistiques. Cependant, compte tenu de l'absence de différence observée, nous avons retenu une valeur de p non corrigé pour le seuil de significativité statistique (*i.e.* 0,05).

¹⁰ Dans l'étude I, cette valeur de p_{FWE} correspondrait à $p = 0,005/58 = 0,00086$

Dans l'étude II, cette valeur de p_{FWE} correspondrait à $p = 0,005/25 = 0,002$

CONCLUSIONS
&
PERSPECTIVES

Les traitements pharmacologiques symptomatiques de la MA actuellement commercialisés ont un effet modeste sur le fonctionnement cognitif, ce qui nécessite de développer de nouveaux agents plus efficaces. Cependant, le développement de nouvelles molécules est onéreux et chronophage, en particulier pour la réalisation des Phases II et III des essais cliniques. Le risque pour les industries pharmaceutiques est d'investir du temps et des ressources dans une molécule qui s'avérerait finalement inefficace en Phase III. Il est par conséquent crucial de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre les investigations après la Phase I pour un candidat médicament donné.

Nous avons alors suggéré que l'EEG constituerait un bio-marqueur suffisamment sensible pour identifier précocement l'efficacité d'un nouveau candidat médicament sur le fonctionnement cognitif dans les essais cliniques de la MA.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons eu pour objectifs d'identifier, chez des volontaires adultes, jeunes et sains, de potentiels marqueurs EEG du fonctionnement cognitif liés (1) soit à la prise d'un médicament ayant un effet sur la cognition (donepezil et modafinil), (2) soit à l'induction d'un déclin cognitif réversible (PS), (3) soit à l'effet du modafinil sur le déclin cognitif (PS).

Pour détecter les effets subtils liés à l'intervention pharmacologique et au déclin cognitif, nous avons eu recours à deux méthodes issues de l'analyse temps-fréquence : l'ERSP et l'ITC. Nous ne nous sommes pas limités à l'analyse des activités évoquées (PECs) car ce type d'activités ne contient qu'une partie des changements de l'activité EEG suivant la présentation d'un stimulus (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999).

Les analyses de PEC, et en particulier celles concernant l'onde P300, se sont révélées partiellement sensibles à l'induction d'un déclin cognitif mais pas à l'intervention pharmacologique qu'elle soit purement cholinergique (donepezil) ou impliquant plusieurs neurotransmetteurs (modafinil). Par conséquent, ce type de traitement du signal EEG, classiquement utilisé pour l'analyse de réponses issues d'un paradigme oddball, n'apparaît pas pertinent pour la détection de marqueurs EEG dynamiques et subtils du fonctionnement cognitif en Phase I des essais cliniques de la MA.

En revanche, conformément à nos hypothèses de départ, l'ERSP et l'ITC se sont révélées suffisamment sensibles pour identifier des marqueurs du fonctionnement cognitif, à l'échelle de groupe, alors que l'évaluation neuropsychologique n'a pas permis cela. Ces méthodes ont principalement mis en évidence que le déclin cognitif (induit par une PS) ainsi que l'intervention pharmacologique ciblant le système cholinergique (donepezil) ou différents neurotransmetteurs (modafinil) avaient en commun de moduler l'activité corticale au sein du réseau fronto-pariétal ventral, connu pour régir les processus attentionnels et exécutifs. Nous avons également confirmé que ce réseau est sous-tendu par des activités oscillatoires δ/θ et α .

Bien que nous ayons montré que l'ERSP et l'ITC constituent des méthodes d'analyse EEG pertinentes pour détecter des marqueurs du fonctionnement cognitif, d'autres méthodes de traitement du signal EEG mériteraient également d'être explorées.

Parmi celles-ci, des analyses de sources électriques corticales pourraient être appliquées sur nos données temps-fréquence de façon à mieux appréhender les structures cérébrales à l'origine des modulations que nous avons objectivées dans nos deux études. La méthode swLORETA pourrait être utilisée à cet effet. Effectivement, ce type de méthode permet d'identifier les générateurs cérébraux expliquant l'activité EEG de surface. Dans une tâche oddball, les analyses de sources permettraient donc de localiser les régions cérébrales impliquées dans les processus cognitifs pour chacune de nos fenêtres temps-fréquence d'intérêt.

Il serait également pertinent que nos données fassent l'objet d'une étude de connectivité fonctionnelle. Ce type de méthode permettrait d'appréhender de façon plus précise les modulations du circuit fronto-pariétal. En effet, l'étude de la connectivité fonctionnelle est basée sur le principe suivant : le fonctionnement cérébral serait sous-tendu par l'interaction de diverses régions intégrées au sein d'un réseau très complexe (Schnitzler et Gross, 2005). Néanmoins, ce type d'analyse est limité par le nombre d'électrodes utilisées dans nos deux études. En effet, il a été montré que la résolution spatiale de l'EEG est considérée comme suffisante au-delà de 64 électrodes pour la réalisation d'une étude de connectivité fonctionnelle (Hassan et al., 2014). Ce type d'analyse pourrait donc être potentiellement envisageable pour l'étude I réalisée en 58 électrodes mais pas pour l'étude II (25 électrodes).

En outre, nous avons choisi d'utiliser dans ce travail de thèse le paradigme oddball car il est facile à mettre en œuvre et fournit des mesures fiables. De plus il fait l'objet d'une littérature très fournie et il est classiquement utilisé pour mettre en évidence l'onde P300, un marqueur EEG des processus attentionnels. Néanmoins ce paradigme a aussi des inconvénients. Il ne permet pas d'étudier les différents processus attentionnels tels que l'alerte, l'orientation ou encore les processus exécutifs. Il ne permet pas non plus d'investiguer l'activité cognitive dans son ensemble puisqu'il cible essentiellement l'attention. Aussi, il est difficile de savoir avec ce type de paradigme si, chez des participants sains, les changements que nous avons observés entre les conditions sont liés à une amélioration ou au contraire à un déclin de l'efficacité cognitive. A cet égard, nous avons essayé de rattacher nos résultats aux données de la littérature avec plus ou moins de succès (selon l'activité étudiée).

L'évaluation cognitive demeure le standard pour évaluer l'efficacité d'un candidat médicament dans les essais cliniques de la MA. Néanmoins nous avons montré que, chez des participants jeunes et sains, cette évaluation pouvait s'avérer insensible à l'intervention pharmacologique, en particulier cholinergique, contrairement à certaines mesures EEG. Aussi il serait

pertinent d'enregistrer l'activité EEG au cours de tâches neuropsychologiques standardisées et validées.

Dans ce contexte notre laboratoire a pour projet de combiner les performances au subtest « *Rapid Visual Information Processing (RVP)* » de la CANTAB (une batterie d'évaluation neuropsychologique informatisée) avec les mesures directes de l'activité cérébrale durant la passation. Cette étude permettra de mieux comprendre les patterns électrophysiologiques sous-tendant les processus cognitifs mis en jeu lors de la réalisation d'une tâche neuropsychologique. A terme, l'idée est de pouvoir enregistrer l'activité EEG durant la réalisation de l'intégralité de la batterie CANTAB. L'utilisation d'un tel protocole en phase I des essais cliniques de la MA permettrait d'affiner considérablement le jugement concernant l'efficacité clinique d'un nouveau candidat-médicament de la MA.

Par ailleurs, ce travail de thèse doit être considéré comme préliminaire. Nous apportons une réponse à notre hypothèse de départ, à savoir que l'EEG est un outil suffisamment sensible pour détecter des changements subtils dans l'activité cérébrale de participants jeunes et sains suivant l'administration d'un traitement de la MA et de manière plus générale suivant l'administration d'un médicament ayant un effet sur la cognition. De même, le fait que cet outil soit sensible à l'induction d'un déclin cognitif (PS) chez des volontaires sains apparaît très prometteur pour l'utilisation de ce type de protocole (*i.e.* PS couplée à l'EEG) en phase I des essais cliniques. Ceci afin de prédire l'efficacité d'un nouveau-candidat médicament avant le passage en Phase II.

Néanmoins nos résultats demandent à être répliqués avant que l'EEG puisse être sérieusement considérée dans ce contexte. De plus, d'autres investigations sont nécessaires, comme l'étude en EEG de l'effet d'une PS couplée aux traitements actuellement commercialisés de la MA tels que le donepezil ou la memantine. De même, par analogie à l'étude I, l'étude de la modulation glutamatergique par la memantine sur l'activité électrique cérébrale de volontaires sains apparaît également pertinente.

Enfin, nos travaux s'insèrent dans un champ d'application beaucoup plus large que celui concernant le développement clinique de nouveaux médicaments de la MA. En effet, nous avons identifié des marqueurs de l'effet du modafinil, un médicament agissant sur la vigilance, qui est principalement administré pour traiter l'hypersomnie idiopathique et la narcolepsie. Ainsi notre travail pourrait à l'avenir porté, plus généralement, sur le développement clinique de molécules visant à améliorer le fonctionnement cognitif dans diverses pathologies.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Achermann P, Finelli LA, Borbely AA. Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Res* **2001**; 913: 220-223.
- Acquas E, Wilson C, Fibiger HC. Conditioned and unconditioned stimuli increase frontal cortical and hippocampal acetylcholine release: effects of novelty, habituation, and fear. *J Neurosci* **1996**; 16: 3089-96.
- Adler G, Brassens S. Short-term rivastigmine treatment reduces EEG slow-wave power in Alzheimer patients. *Neuropsychobiology* **2001**; 43: 273-6.
- Adler G, Brassens S, Chwalek K, Dieter B, Teufel M. Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2004**; 75: 292-4.
- Ahmed Z, Wieraszko A. Modulation of learning and hippocampal, neuronal plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Bioelectromagnetics* **2006**; 27: 288-294.
- Ahnaou A, Huysmans H, Jacobs T, Drinkenburg WH. Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential. *Neuropharmacology* **2014**; 86: 362-77.
- Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and Nonamyloid/Tau Based Pharmacologic Treatment for Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2012**; 2: a006395.
- Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* **1996**; 93: 13547-13551.
- Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* **2001**; 98: 6923-8.
- Ambrosi G, Cerri S, Blandini F. A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* **2014**; 121:849-59.
- Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacol* **2014**; 76: 27-50.
- Andrew C, Pfurtscheller G. Event-related coherence as a tool for studying dynamic interaction of brain regions. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1996**; 98: 144-148.
- Anllo-Vento L, Luck SJ, Hillyard SA. Spatio-temporal dynamics of attention to color: evidence from human electrophysiology. *Hum Brain Mapp* **1998**; 6: 216-38.
- Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K. Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* **2014**; 125: 1576-88.
- Appell J, Kertesz A, Fisman M. A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain and Language* **1982**; 17: 73-91.
- Aprigio D, Adolfo W, Bittencourt J, Gongora M, Teixeira S, Basile LF, Budde H, Cagy M, Ribeiro P, Velasques B. Alpha power oscillation in the frontal cortex under Bromazepam and Modafinil effects. *Arq Neuropsiquiatr* **2015**; 73: 918-23.
- Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* **1992**; 42:631-9.
- Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci* **2007**; 27:3743-52.
- Aronoff JM, Gonnerman LM, Almor A, Arunachalam S, Kempler D, Andersen ES. Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **2006**; 44: 21-35.

Ashendorf L, Jefferson AL, O'Connor M.K, Chaisson C, Green RC, Stern RA. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology* **2008**; 23: 129-137.

Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther* **2013**; 5: 6.

Attwell D. Brain uptake of glutamate: food for thought. *J Nutr* **2000**; 130: 1023S-5S.

B

Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *NeuroImage* **2004**; 22: 57-67.

Babiloni C, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, et al. Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: Responders vs. Non-Responders. *Neuroimage* **2006**; 31: 1650-65.

Babiloni C, Cassetta E, Binetti G, Tombini M, Del Percio C, Ferreri F. Resting EEG sources correlate with attentional span in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* **2007**; 12: 3742-57.

Babiloni C, Del Percio C, De Rosas M, Valenzano A, Vecchio F, Marzano N, et al. Attentional cortical responses to enlarged faces are related to body fat in normal weight subjects: an electroencephalographic study. *Clin Neurophysiol* **2009**; 120: 922-31.

Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, Buffo P, Sorpresi F, Frisoni GB, et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* **2011**; 122: 2355-64.

Babiloni C, Del Percio C, Bordet R, Bourriez JL, Bentivoglio M, Payoux P, et al. Effects of acetylcholinesterase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* **2013**; 124: 837-50.

Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Infarinato F, Blin O, Bartres-Faz D, et al. A review of the effects of hypoxia, sleep deprivation and transcranial magnetic stimulation on EEG activity in humans: challenges for drug discovery for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **2014**; 11: 501-18.

Babiloni F, Babiloni C, Fattorini L, Carducci F, Onorati P, Urbano A. Performances of surface Laplacian estimators: a study of simulated and real scalp potential distributions. *Brain Topogr* **1995**; 8: 35-45.

Babiloni F, Cincotti F, Carducci F, Rossini PM, Babiloni C. Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: the use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clin Neurophysiol* **2001**; 112: 724-7.

Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology* **2005**; 19: 520-531.

Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* **1991**; 114: 2521-2542.

Baddeley A. Working memory: Looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* **2003**; 4: 829-839.

Bajda M, Guzior N, Ignasik M. Multi-target-directed ligands in Alzheimer's treatment. *Curr Med Chem* **2011**; 18: 4949-75.

Baláz M, Srovnalová H, Rektorová I, Rektor I. The effect of cortical repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive event-related potentials recorded in the subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* **2010**; 203: 317-27.

Balkan S, Yaras N, Mihçi E, Dora B, Açar A, Yargıçoğlu P. Effect of donepezil on EEG spectral analysis in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Belg* **2003**; 103: 164-9.

- Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* **2006**; 67: 554-66.
- Balsters JH, O'Connell RG, Martin MP, Galli A, Cassidy SM, Kilcullen SM, et al. Donepezil impairs memory in healthy older subjects: behavioural, EEG and simultaneous EEG/fMRI biomarkers. *PLoS One* **2011**; 6: e24126.
- Balthazar ML, Cendes F, Damasceno BP. Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology* **2008**; 22: 703-709.
- Bandiera T, Lansen J, Post C, Varasi M. Inhibitors of Ab peptide aggregation as potential anti-Alzheimer agents. *Curr Med Chem* **1997**; 4: 159-70.
- Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies: a comparison with Alzheimer's disease, vascular dementia and normal ageing. *Neurology* **1999**; 52: 1153-8.
- Barhwal K, Hota SK, Jain V, Prasad D, Singh SB, Ilavazhagan G. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation. *Neuroscience* **2009**; 161: 501-14.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1985**; 1: 1106-1107
- Bartus RT. Evidence for a direct cholinergic involvement in the scopolamine-induced amnesia in monkeys: effects of concurrent administration of physostigmine and methylphenidate with scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav* **1978**; 9: 833-836.
- Bartus RT, Dean RL^{3rd}, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* **1982**; 217: 408-414.
- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* **2000**; 163:495-529.
- Basar E, Schurmann M, Sakowitz O. The selectively distributed theta system: functions. *Int J Psychophysiol* **2001**; 39: 197-212.
- Basar-Eroglu C, Basar E, Demiralp T, Schurmann M. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol* **1992**; 13: 161-179.
- Basar-Eroglu C, Demiralp T. Event-related theta oscillations: an integrative and comparative approach in the human and animal brain. *Int J Psychophysiol* **2001**; 39: 167-195.
- Bassil F, Fernagut PO, Bezard E, Meissner WG. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: Targets for disease modification? *Prog Neurobiol* **2014**; 118: 1-18.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1995**; 94: 251-64.
- Bayles KA, Tomoeda CK. Confrontation naming impairment in dementia. *Brain Lang* **1983**; 19: 98-114.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurosciences à la découverte du cerveau. *Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons* **2007**.
- Beglinger LJ, Gaydos BL, Kareken DA, Tangphao-Daniels O, Siemers ER, Mohs RC. Neuropsychological test performance in healthy volunteers before and after donepezil administration. *J Psychopharmacol* **2004**; 18: 102-8.

- Beglinger LJ, Tangphao-Daniels O, Kareken DA, Zhang L, Mohs R, Siemers ER. Neuropsychological test performance in healthy elderly volunteers before and after donepezil administration: a randomized, controlled study. *J Clin Psychopharmacol* **2005**; 25: 159-65.
- Bekker A, Haile M, Gingrich K, Wenning L, Gorny A, Quartermain D, et al. Physostigmine reverses cognitive dysfunction caused by moderate hypoxia in adult mice. *Anesth Analg* **2007**; 105: 739-43.
- Belleville S, Peretz I, Malenfant D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* **1996**; 34: 195-207.
- Berg RW, Friedman B, Schroeder LF, Kleinfeld D. Activation of nucleus basalis facilitates cortical control of a brain stem motor program. *J Neurophysiol* **2005**; 94: 699-711.
- Bernat E, Williams W, Gehring W. Decomposing ERP time-frequency energy using PCA. *Clin Neurophysiol* **2005**; 116: 1314-34.
- Bernat EM, Malone SM, Williams WJ, Patrick CJ, Iacono WG. Decomposing delta, theta, and alpha time-frequency ERP activity from a visual oddball task using PCA. *Int J Psychophysiol* **2007**; 64: 62-74.
- Berry DT, McConnell JW, Phillips BA, Carswell CM, Lamb DG, Prine BC. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* **1989**; 11: 241-51.
- Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* **1985**; 101: 1371-8.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; CD005593.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; CD001190.
- Bisaga A, Evans SM. Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology (Berl)* **2004**; 172: 16-24.
- Blanken G, Dittmann J, Haas JC, Wallesch CW. Spontaneous speech in senile dementia and aphasia: implications for a neurolinguistic model of language production. *Cognition* **1987**; 27: 247-274.
- Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K., Scherg M, Wibral M, Goebel R, et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* **2004**^a; 24: 9353-60.
- Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage* **2004**^b; 22: 530-40.
- Blogg SL, Gennser M. Cerebral blood flow velocity and psychomotor performance during acute hypoxia. *Aviat Space Environ Med* **2006**; 77: 107-113.
- Blokland A, Prickaerts J, van Duinen M, Sambeth A. The use of EEG parameters as predictors of drug effects on cognition. *Eur J Pharmacol* **2015**; 759: 163-8.
- Bočková M, Chládek J, Šimová L, Jurák P, Halánek J, Rektor I. Oscillatory changes in cognitive networks activated during a three-stimulus visual paradigm: an intracerebral study. *Clin Neurophysiol* **2013**; 124: 283-91.
- Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Betrouni N, Houdayer E, Derambure P, et al. Use of swLORETA to localize the cortical sources of target- and distracter-elicited P300 components. *Clin Neurophysiol* **2011**; 122: 1991-2002.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Koeppe RA, et al. Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2005**; 76: 315-9.

- Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, et al. Gantenerumab: a novel human anti-beta-amyloid antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . *J Alzheimers Dis* **2012**; 28: 49-69.
- Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol* **2001**; 112: 2224-32.
- Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1992**; 260: 576-580.
- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and costeffectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): A systematic review and economic model. *Health Technol Assess* **2012**; 16: 1-470.
- Bondi MW, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Salmon DP, Delis DC. Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology* **1994**; 8: 374-384.
- Bourgerol T. Exploration psychophysiologique en psychiatrie: Potentiels évoqués in Encyclopédie médicochirurgicale. Psychiatrie. *Elsevier* **1993**.
- Bowles NL, Obler LK, Albert ML. Naming errors in healthy aging and dementia of the Alzheimer type. *Cortex* **1987**; 23: 519-524.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **1991**; 82: 239-59.
- Braitenberg V, Schuz A. Anatomy of the cortex. *New York: Springer* **1991**.
- Brassen S, Adler G. Short-term effects of acetylcholinesterase inhibitor treatment on EEG and memory performance in Alzheimer patients: an open, controlled trial. *Pharmacopsychiatry* **2003**; 36: 304-8.
- Bressler SL, Coppola R, Nakamura R. Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature* **1993**; 366: 153-156.
- Bressler SL, Tang W, Sylvester CM, Shulman GL, Corbetta M. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *J Neurosci* **2008**; 28: 10056-61.
- Brion JP, Couck AM, Passareiro E, Flament-Durand J. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol* **1985**; 17: 89-96.
- Brion JP. Immunological demonstration of tau protein in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2006**; 9: 177-85.
- Brioni JD, Esbenshade TA, Garrison TR, Bitner SR, Cowart MD. Discovery of histamine H3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* **2011**; 336: 38-46.
- Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Latest treatment options for Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Expert Opin Pharmacother* **2014**; 15: 1797-810.
- Broussard JI. Posterior parietal cortex dynamically ranks topographic signals via cholinergic influence. *Front Integr Neurosci* **2012**; 6: 32.
- Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* **2001**; 63: 637-72.
- Brunner DP, Dijk DJ, Borbely AA. Repeated partial sleep deprivation progressively changes the EEG during sleep and wakefulness. *Sleep* **1993**; 16: 100-113.

- Buck A, Schirlo C, Jasinsky V, Weber B, Burger C, von Schulthess GK, et al. Changes of cerebral blood flow during short-term exposure to normobaric hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* **1998**; 18: 906-10.
- Buckingham SD, Jones AK, Brown LA, Sattelle DB. Nicotinic Acetylcholine Receptor Signalling: roles in Alzheimer's Disease and Amyloid Neuroprotection. *Pharmacol Rev* **2009**; 61: 39-61.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* **2005**; 25: 7709-7717.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* **2008**; 1124: 1-38.
- Buée L, Hamdane M, Delobel P, Sambo AV, Bégard S, Ghestem A, et al. Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies. *J Soc Biol* **2002**; 196: 103-108
- Bullock R, Dengiz A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract* **2005**; 59: 817-822
- Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* **2005**; 21: 1317-1327.
- Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB. Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology* **1997**; 48: 989-997.
- Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* **2007** 315: 1860-1862.
- Butler RA. Effect of changes in stimulus frequency and intensity on habituation of the human vertex potential. *J Acoust Soc Am* **1968**; 44: 945-50.
- Buyse DJ, Reynolds CF^{3rd}, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* **1989**; 28: 193-213.
- Buzsáki G, Bickford RG, Armstrong DM, Ponomareff G, Chen KS, Ruiz R, et al. Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience* **1988**; 26: 735-44.

C

- Cacace AT, McFarland DJ. Spectral dynamics of electroencephalographic activity during auditory information processing. *Hear Res* **2003**; 176: 25-41.
- Caccamo A, Oddo S, Billings LM, Green KN, Martinez-Coria H, Fisher A, et al. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. *Neuron* **2006**; 49: 671-82
- Cai J, Qi X, Kociok N, Skosyrski S, Emilio A, Ruan G, et al. Beta-Secretase (BACE1) inhibition causes retinal pathology by vascular dysregulation and accumulation of age pigment. *EMBO Mol Med* **2012**; 4: 980-91.
- Cajochen C, Brunner DP, Kräuchi K, Graw P, Wirz-Justice A. Power density in theta/alpha frequencies of the waking EEG progressively increases during sustained wakefulness. *Sleep* **1995**; 18: 890-894.
- Caplan JB, Glaholt MG. The roles of EEG oscillations in learning relational information. *Neuroimage* **2007**; 38: 604-616.
- Cárdenas-Aguayo MC, Silva-Lucero MC, Cortes-Ortiz M, Jiménez-Ramos B, Gómez-Virgilio L, Ramírez-Rodríguez G, et al. Physiological Role of Amyloid Beta in Neural Cells: The Cellular Trophic Activity. *Edited by Thomas Heinbockel*, **2014**; ISBN 978-953-51-1237-2.

- Carlesimo GA, Mauri M, Graceffa AM, Fadda L, Loasses A, Lorusso S, et al. Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *J Clin Exp Neuropsychol* **1998**; 20: 14-29.
- Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ, Francisco AP, Marco-Contelles J. The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Curr Topics Med Chem* **2013**; 13: 1745-70.
- Cavanagh JF, Zambrano-Vazquez L, Allen JJ. Theta lingua franca: a common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology* **2012**; 49: 220-38.
- Cavanagh JF, Frank MJ. Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci* **2014**; 18: 414-21.
- Celesia GG, Jasper HH. Acetylcholine released from cerebral cortex in relation to state of activation. *Neurology* **1966**; 16: 1053-63.
- Cerullo MA, Adler CM, Strakowski SM, Eliassen JC, Nasrallah HA, Nasrallah AT. Memantine normalizes brain activity in the inferior frontal gyrus: a controlled pilot fMRI study. *Schizophr Res* **2007**; 97: 294-6.
- Chang YS, Chen HL, Hsu CY, Tang SH, Liu CK. Parallel improvement of cognitive functions and p300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease: a case-control study. *J Clin Neurophysiol* **2014**; 31: 81-5.
- Chee MW, Choo WC. Functional imaging of working memory after 24 hr of total sleep deprivation. *J Neurosci* **2004**; 24: 4560-7.
- Chee MW, Chuah LY, Venkatraman V, Chan WY, Philip P, Dinges DF. Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *Neuroimage* **2006**; 31: 419-28.
- Chee MW, Tan JC, Parimal S, Zagorodnov V. Sleep deprivation and its effects on objectselective attention. *Neuroimage* **2010**; 49: 1903-10.
- Chen R, Yassen Z, Cohen LG, Hallett M. The time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol* **1998**; 44: 317-325.
- Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: A prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* **2001**; 58: 853-858.
- Chen JR, Wang TJ, Huang HY, Chen LJ, Huang YS, Wang YJ, et al. Fatigue reversibly reduced cortical and hippocampal dendritic spines concurrent with compromise of motor endurance and spatial memory. *Neuroscience* **2009**; 161: 1104-13.
- Cherry BJ, Buckwalter JG, Henderson VW. Better preservation of memory span relative to supraspan immediate recall in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **2002**; 40: 846-852.
- Cheron G, Cebolla AM, De Saedeleer C, Bengoetxea A, Leurs F, Leroy A, et al. Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the N30 frontal component of somatosensory evoked potentials. *BMC Neurosci* **2007**; 8: 75.
- Chuah LY, Chee MW. Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults. *J Neurosci* **2008**; 28:11369-77.
- Chuah LY, Chong DL, Chen AK, Rekshan WR^{3rd}, Tan JC, Zheng H, et al. Donepezil improves episodic memory in young individuals vulnerable to the effects of sleep deprivation. *Sleep* **2009**; 32: 999-1010.
- Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov* **2010**; 9: 387-398.
- Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, Bauer L. Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* **2000**; 83: 3133-9.

- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* **2001**; 5: 1-137.
- Codony X, Vela JM, Ramirez MJ. 5-HT (6) receptor and cognition. *Curr Opin Pharmacol* **2011**; 11: 94-100.
- Collette F, Van der Linden M, Bechet S, Salmon E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **1999**; 37: 905-918.
- Collette F, Van der Linden M, Juillerat A, Meulemans T. A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. In Mullingan R, Van der Linden M, Juillerat A. Clinical management of early Alzheimer's disease. *Psychology Press* **2003**; 33-73.
- Comerchero MD, Polich J. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol* **1999**; 110: 24-30.
- Conner JM, Culbertson A, Packowski C, Chiba AA, Tuszynski MH. Lesions of the Basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. *Neuron* **2003**; 38: 819-29.
- Connor DJ, Sabbagh MN. "Administration and scoring variance on the ADAS-Cog." *Journal of Alzheimer's Disease* **2008**; 15: 461-464.
- Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res* **2011**; 221: 334-340.
- Contreras D. Electrophysiological classes of neocortical neurons. *Neural Netw* **2004**; 17: 633-46.
- Corbett A, Pickett J, Burns A, Corcoran J, Dunnett SB, Edison P, et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* **2012**; 11: 833-46.
- Corbett A, Ballard C. The value of vitamin E as a treatment for Alzheimer's disease remains unproven despite functional improvement, due to a lack of established effect on cognition or other outcomes from RCTs. *Evid Based Med* **2014**; 19: 140.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM., McAvoy M.P, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* **2000**; 3: 292-7.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* **2008**; 58: 306-24.
- Cordones I, Gómez CM, Escudero M. Cortical dynamics during the preparation of antisaccadic and prosaccadic eye movements in humans in a gap paradigm. *PLoS One* **2013**; 8: e63751.
- Córdova CA, Said BO, McCarley RW, Baxter MG, Chiba AA, Strecker RE. Sleep deprivation in rats produces attentional impairments on a 5-choice serial reaction time task. *Sleep* **2006**; 29: 69-76.
- Corsi-Cabrera M, Arce C, Ramos J, Lorenzo I, Guevara MA. Time course of reaction time and EEG while performing a vigilance task during total sleep deprivation. *Sleep* **1996**; 19: 563-569.
- Côté S, Carmichael PH, Verreault R, Lindsay J, Lefebvre J, Laurin D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2012**; 8: 219-26.
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1975**; 39: 131-143.
- Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* **2004**; 363: 2105-15.
- Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* **1983**; 219: 1184-90.

- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* **2012**; 69: 29-38.
- Craig MT, Mayne EW, Bettler B, Paulsen O, McBain CJ. Distinct roles of GABAB1a- and GABAB1b-containing GABAB receptors in spontaneous and evoked termination of persistent cortical activity. *J Physiol* **2013**; 591: 835-43
- Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidants, cognitive function and dementia – a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr* **2013**; 68: 279-92.
- Croisile B, Ska B, Brabant MJ, Duchene A, Lepage Y, Aimard G, et al. Comparative study of oral and written picture description in patients with Alzheimer's disease. *Brain Lang* **1996**; 53: 1-19.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Sieracki JM, Wilson MT, Uematsu S, et al. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain* **1998**; 121: 2271-2299.
- Cronin-Golomb A, Amick M. Spatial abilities in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. In Boller F, Cappa S. *Handbook of neuropsychology*, vol. 6: Aging and dementia, (2nd ed.). Elsevier, Amsterdam **2001**; 119-143.
- Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol* **2004**; 115: 732-744.
- Cummings J, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Brunstein F, Honigberg L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of crenezumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Demen* **2014**; 10: 275.
- Cutulic D, Foti F, Mandolesi L, De Bartolo P, Gelfo F, Federico F, et al. Cognitive performance of healthy young rats following chronic donepezil administration. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**; 197: 661-73.
- Cycowicz YM, Friedman D. Effect of sound familiarity on the event-related potentials elicited by novel environmental sounds. *Brain Cogn* **1998**; 36: 30-51.

D

- Daffner KR., Scinto LF, Weitzman AM, Faust R, Rentz DM., Budson AE, et al. Frontal and parietal components of a cerebral network mediating voluntary attention to novel events. *J Cogn Neurosci* **2003**; 15: 294-313.
- Dalla Barba G, Goldblum MC. The influence of semantic encoding on recognition memory in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **1996**; 34: 1181-1186.
- Danzysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine- Searching for the connections. *Br J Pharmacol* **2012**; 167: 324-52.
- Darvesh AS, Carroll RT, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents. *Expert Rev Neurother* **2010**; 10: 729-45.
- Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **1976**; 2:1403
- Davis H, Zerlin S. Acoustic relations of the human vertex potential. *J Acoust Soc Am* **1966**; 39: 109-16.
- Debener S, Makeig S, Delorme A, Engel AK. What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Brain Res Cogn Brain Res* **2005**; 22: 309-21.
- De Felice FG, Wu D, Lambert MP, Fernandez SJ, Velasco PT, Lacor PN, et al. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A beta oligomers. *Neurobiol Aging* **2008**; 29: 1334-47.

- Deguil J, Ravasi L, Auffret A, Babiloni C, Bartres Faz D, Bragulat V, et al. Evaluation of symptomatic drug effects in Alzheimer's disease: strategies for prediction of efficacy in humans. *Drug Discov Today Technol* **2013**; 10: 329-342.
- Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Viard A, Schurhoff F, et al. Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci USA* **2003**; 100: 13722-7.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **1999**; 52: 1158-65.
- Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, et al. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* **2002**; 59: 398-407.
- Delacourte A. Le retour de la protéine TAU. *La recherche hors série n° 10 - cerveau sans mémoire* **2003**.
- Delacourte A. The natural and molecular history of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2006**; 9: 187-194
- Delis DC, Massman PJ, Butters N, Salmon DP, Cermak LS, Kramer JH. Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assessment* **1991**; 3: 19-26.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* **2004**; 134: 9-21.
- De Pascalis V, Cozzuto G, Russo E. Effects of personality trait emotionality on acoustic startle response and prepulse inhibition including N100 and P200 event-related potential. *Clin Neurophysiol* **2013**; 124: 292-305.
- Derambure P, Defebvre L, Dujardin K, Bourriez JL, Jacquesson JM, Destee A, et al. Effect of aging on the spatio-temporal pattern of eventrelated desynchronization during a voluntary movement. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1993**; 89: 197-203.
- Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version. *Presse Med* **1999**; 28: 1141-8.
- Détári L, Rasmusson DD, Semba K. The role of basal forebrain neurons in tonic and phasic activation of the cerebral cortex. *Prog Neurobiol* **1999**; 58: 249-77.
- Deurveilher S, Rusak B, Semba K. Estradiol and progesterone modulate spontaneous sleep patterns and recovery from sleep deprivation in ovariectomized rats. *Sleep* **2009**; 32: 865-77.
- Deweert B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1995**; 58: 590-7.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* **2003**; 22: 151-85.
- Dimitrova DS, Getova-Spassova DP. Effects of galantamine and donepezil on active and passive avoidance tests in rats with induced hypoxia. *J Pharmacol Sci* **2006**; 101: 199-204.
- Dimpfel W. Pharmacological modulation of cholinergic brain activity and its reflection in special EEG frequency ranges from various brain areas in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). *Eur Neuropsychopharmacol* **2005**; 15: 673-82.
- Dix S, Gilmour G, Potts S, Smith JW, Tricklebank M. A within-subject cognitive battery in the rat: differential effects of NMDA receptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)* **2010**; 212: 227-42.

- Dodds CM, Bullmore ET, Henson RN, Christensen S, Miller S, Smith M, et al. Effects of donepezil on cognitive performance after sleep deprivation. *Hum Psychopharmacol* **2011**; 26: 578-87.
- Donchin E, Ritter W, McCallum W. Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the event-related potentials. Event related brain potentials in man. *New York: Academic Press* **1978**.
- Donchin E. Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology* **1981**; 18: 493-513.
- Donchin E, Miller GA, Farwell LA. The endogenous components of the eventrelated potential-a diagnostic tool? *Prog Brain Res* **1986**; 70: 87-102.
- Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating ?. *Behavioral and Brain Science* **1988**; 11: 357-374.
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Solanezumab Study Group. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2014**; 370: 311-21.
- Doraiswamy PM, Kaiser L, Bieber F, Garman RL. "The Alzheimer's Disease Assessment Scale: evaluation of psychometric properties and patterns of cognitive decline in multicenter clinical trials of mild to moderate Alzheimer's disease." *Alzheimer Dis Assoc Disord* **2001**; 15: 174-183.
- Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Archives of Neurology* **1974**; 30: 113-121.
- Drachman DA. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* **1977**; 27: 783-790.
- Drapeau C, Carrier J. Fluctuation of waking electroencephalogram and subjective alertness during a 25-hour sleep-deprivation episode in young and middle-aged subjects. *Sleep* **2004**; 27: 55-60.
- Dringenberg HC, Rubenstein ML, Solty H, Tomaszek S, Bruce A. Electroencephalographic activation by tacrine, deprenyl, and quipazine: cholinergic vs. non-cholinergic contributions. *Eur J Pharmacol* **2002** ;447:43-50.
- Dujardin K, Derambure P, Defebvre L, Bourriez JL, Jacquesson JM, Guieu JD. Evaluation of event-related desynchronization (ERD) during a recognition task: effect of attention. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1993**; 86: 353-356.
- Dumont M, Macchi MM, Carrier J, Lafrance C, Hebert M. Time course of narrow frequency bands in the waking EEG during sleep deprivation. *Neuroreport* **1999**; 10: 403-407.
- Duyckaerts C, Hauw JJ, Piette F, Rainsard C, Poulain V, Berthaux P, et al. Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathol* **1985**; 66: 72-4.
- Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA co-operative randomized trial. *JAMA* **2014**; 311: 33-44.

E

- Ebert U, Kirch W. Scopolamine models of dementia: Electroencephalogram findings and cognitive performance. *Eur J Clin Invest* **1998**; 28: 944-949.
- Eduardo EB. GABAB receptors Structure, functions, and clinical implications. *Neurology* **2012**; 78: 578-84.
- Elmenhorst D, Elmenhorst EM, Luks N, Maass H, Mueller EW, Vejvoda M, et al. Performance impairment during four days partial sleep deprivation compared with the acute effects of alcohol and hypoxia. *Sleep Med* **2009**; 10: 189-197.

Elul R. The genesis of the EEG. *Int Rev Neurobiol* **1971**; 15: 227-72.

Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **1993**; 50: 305-10.

Escera C, Alho K, Schroger E, Winkler I. Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* **2000**; 5: 151-166.

F

Farlow M, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schieber, Bibbiani F, et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurol* **2011**; 11: 57.

Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. *BMJ Open* **2012**; 2: e000917.

Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, Rembach A, Tsatsanis A, Bedo J, et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's Disease: additional phase II analyses. *J Alzheimers Dis* **2010**; 20: 509-16.

Fehr T, Kissler J, Moratti S, Wienbruch C, Rockstroh B, Elbert T. Source distribution of neuromagnetic slow waves and MEG-delta activity in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* **2001**; 50: 108-16.

Ferraro L, Antonelli T, Tanganelli S, O'Connor WT, Perez de la Mora M, Mendez-Franco J, et al. The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABAA receptor blockade. *Neuropsychopharmacology* **1999**; 20: 346-56.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* **2005**; 366: 2112-7.

Ferris SH, Lucca U, Mohs R, Dubois B, Wesnes K, Erzigkeit H, et al. Objective psychometric tests in clinical trials of dementia drugs: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **1997**; 11: 34-38.

Ferris S, Schneider L, Farmer M, Kay G, Crook T. A double-blind, placebo-controlled trial of memantine in age-associated memory impairment (memantine in AAMI). *Int J Geriatr Psychiatry* **2007**; 22: 448-55.

Finder VH, Glockshuber R. Amyloid-beta aggregation. *Neurodegener Dis* **2007**; 4: 13-27.

Finnigan S, Robertson IH. Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults. *Psychophysiology* **2011**; 48: 1083-7.

Fisher A. Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* **2008**; 5: 433-42.

FitzGerald DB, Crucian GP, Mielke JB, Shenal BV, Burks D, Womack KB, et al. Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cogn Behav Neurol* **2008**; 21: 57-64.

Flicker C, Ferris SH, Crook T, Bartus RT. Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. *Brain Lang* **1987**; 31: 187-200.

Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, et al. Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cereb Cortex* **2004**; 14: 404-9.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-Mental State ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J psychiat Res* **1975**; 12: 189-98.

Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* **2008**; 45: 152-170.

- Forbes-McKay KE, Venneri A. Detecting subtle spontaneous language decline in early Alzheimer's disease with a picture description task. *Neurol Sci* **2005**; 26: 243-254.
- Foster JK, Behrmann M, Stuss DT. Visual attention deficits in Alzheimer's disease: Simple versus conjoined feature search. *Neuropsychology* **1999**; 13: 223-245.
- Foster DJ, Choi DL, Conn PJ, Rool JM. Activation of M and M muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2014**; 10: 183-91.
- Fotiou D, Kaltsatou A, Tsiptsios D, Nakou M. Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. *Aging Clin Exp Res* **2015**; 27: 727-33.
- Fowler B, Prlic H. A comparison of visual and auditory reaction time and P300 latency thresholds to acute hypoxia. *Aviat Space Environ Med* **1995**; 66: 645-650
- Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* **2001**; 358: 201-5.
- Frisoni GB. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurol* **2001**; 248: 551-557
- Frölich L. The cholinergic pathology in Alzheimer's disease--discrepancies between clinical experience and pathophysiological findings. *J Neural Transm* **2002**; 109: 1003-13.
- Fujimoto T, Okumura E, Takeuchi K, Kodabashi A, Tanaka H, Otsubo T, et al. Changes in Event Related Desynchronization and Synchronization during the Auditory Oddball Task in Schizophrenia Patients. *Open Neuroimag J* **2012**; 6: 26-36.
- Furey ML, Pietrini P, Haxby JV. Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* **2000**; 290: 2315-9.

G

- García-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguière F. Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia* **1992**; 30: 723-41.
- Garduno J, Charles LG, Rodríguez JJ, Galarraga E, Tapia D, Mihailescu S, et al. Presynaptic⁴² Nicotinic Acetylcholine Receptors Increase Glutamate Release and Serotonin Neuron Excitability in the Dorsal Raphe Nucleus. *J Neurosci* **2012**; 32: 15148-57.
- Garnero L. Localisation de sources en MEG/EEG.
<http://www.labos.upmc.fr/centermeg/media/ecp2001/Meg21.pdf>. **2001**.
- Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. The serotonin 5-HT₆ receptor: a viable drug target for treating cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* **2009**; 9: 1073-85.
- Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* **1997**; 7: 374-385.
- Gevins A, Smith ME, McEvoy LK. Tracking the cognitive pharmacodynamics of psychoactive substances with combinations of behavioral and neurophysiological measures. *Neuropsychopharmacology* **2002**; 26: 27-39.
- Gevins A, Smith ME, McEvoy LK, Ilan AB, Chan CS, Jiang A, et al. A cognitive and neurophysiological test of change from an individual's baseline. *Clinical Neurophysiology* **2011**; 122: 114-120.
- Gianotti LR, König G, Faber PL, Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Kochi K, et al. Rivastigmine effects on EEG spectra and three-dimensional LORETA functional imaging in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**; 198: 323-32.

- Gilmour G, Pioli EY, Dix SL, Smith JW, Conway MW, Jones WT, et al. Diverse and often opposite behavioural effects of NMDA receptor antagonists in rats: implications for “NMDA antagonist modelling” of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* **2009**; 205: 203-16.
- Glennner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* **1984**; 120: 885-90.
- Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol* **2001**; 112: 1850-9.
- Goldstein A, Spencer KM, Donchin E. The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology* **2002**; 39: 781-790.
- Gosselin A, De Koninck J, Campbell KB. Total sleep deprivation and novelty processing: implications for frontal lobe functioning. *Clin Neurophysiol* **2005**; 116: 211-22.
- Gosseries O, Demertzi A, Noirhomme Q, Tshibanda J, Boly M, Op de Beeck M, et al. Que mesure la neuro-imagerie fonctionnelle: IRMf, TEP & MEG? *Rev Med Liege* **2008**; 63: 231-7.
- Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Sundaram M, Berg G, Schapiro M, et al. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol* **1988**; 10: 576-596.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1983**; 55: 468-84.
- Gray CM, Koenig P, Engel A, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* **1988**; 338: 334-337.
- Green RG, Morgan DR. The effects of mild hypoxia on a logical reasoning task. *Aviat Space Environ Med* **1985**; 56: 1004-8.
- Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* **2009**; 302: 2557-64
- Greenwood PM, Parasuraman R. Attention in aging and Alzheimer's disease: Behavior and neural systems. In Attention, development, and psychopathology (ed. Burbach JA, Enns JT, et al.), 288–317. *Guildford Press, New York* **1997**.
- Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* **1987**; 3: 13-36.
- Grober E, Kawas C. Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging* **1997**; 12: 183-188.
- Gron G, Kirstein M, Thielscher A, Riepe MW, Spitzer M. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology* **2005**; 182: 170-179.
- Guan Z, Peng X, Fang J. Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in the hippocampus. *Brain Res* **2004**; 1018: 38-47.
- Güntekin B, Başar E. A new interpretation of P300 responses upon analysis of coherences. *Cogn Neurodyn* **2010**; 4: 107-118.
- Güntekin B, Emek-Savaş D, Kurt P, Yener G, Başar E. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin* **2013**; 3: 39-46.
- Gurtubay G, Alegre M, Labarga A, Malanda A, Iriarte J, Artieda J. Gamma band activity in an auditory oddball paradigm studied with the wavelet transform. *Clin Neurophysiol* **2001**; 112: 1219-28.

Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm* **2010**; 117: 105-22.

H

Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2007**; 8: 101-12.

Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**; 97: 7645-7650.

Haig AR, Gordon E. Prestimulus EEG alpha phase synchronicity influences N100 amplitude and reaction time. *Psychophysiology* **1998**; 35: 591-595.

Haile M, Limson F, Gingrich K, Li YS, Quartermain D, Blanck T, et al. Nimodipine prevents transient cognitive dysfunction after moderate hypoxia in adult mice. *J Neurosurg Anesthesiol* **2009**; 21: 140-4.

Halassa MM, Florian C, Fellin T, Munoz JR, Lee SY, Abel T, et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron* **2009**; 61: 213-9.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liegeois C, Chauvel P, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1995**^a; 94: 191-220.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1995**^b; 94: 229-50.

Hanania T, Zahniser NR. Locomotor activity induced by noncompetitive NMDA receptor antagonists versus dopamine transporter inhibitors: opposite strain differences in inbred long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol Clin Exp Res* **2002**; 26: 431-40.

Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* **2008**; 3: 211-225.

Hansenne M. The p300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychopathology. *Neurophysiol Clin* **2000**; 30: 211-231.

Hanslmayr S, Pastotter B, Bauml KH, Gruber S, Wimber M, Klimesch W. The electrophysiological dynamics of interference during the Stroop task. *J Cogn Neurosci* **2008**; 20: 215-225.

Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **1992**; 256: 184-5.

Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Curr Alzheimer Res* **2006**; 3: 71-73.

Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. "A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials." *Arch Neurol* **2007**; 64: 1323-1329.

Harrison J, Maruff P. "Measuring the mind: assessing cognitive change in clinical drug trials." *Expert Rev of Clin Pharmacol* **2008**; 1: 471-473.

Hassan M, Dufor O, Merlet I, Berrou C, Wendling F. EEG source connectivity analysis: from dense array recordings to brain networks. *PLoS One* **2014**; 9: e105041.

Heise GA. Behavioral methods for measuring effects of drugs on learning and memory in animals. *Med Res Rev* **1984**; 4: 535-538.

- Hellweg R, Wirth Y, Janetzky W, Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD. *Int J Geriatr Psychiatry* **2012**; 27: 651-6.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* **2004**; 42: 1212-22.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in Huntington's disease. *Neuropsychology* **2005**; 19: 243-252.
- Heo YM, Shin MS, Lee JM, Kim CJ, Baek SB, Kim KH, et al. Treadmill exercise ameliorates short-term memory disturbance in scopolamine-induced amnesia rats. *Int Neurol J* **2014**; 18: 16-22
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* **2002**; 17: 302-316.
- Herrmann CS, Munk MH, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* **2004**; 8: 347-355.
- Herrmann N, Li A, Lanctot K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Expert Opin. Pharmacother* **2011**, 12, 787-800.
- Himmelstein DS, Ward SM, Lancia JK, Patterson KR, Binder LI. Tau as a therapeutic target in neurodegenerative disease. *Pharmacol Ther* **2012**; 136: 8-22.
- Hjorth B. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1975**; 39: 526-30.
- Hochachka PW, Stanley C, Matheson GO, McKenzie DC, Allen PS, Parkhouse WS. Metabolic and work efficiencies during exercise in Andean natives. *J Appl Physiol* **1991**; 70: 1720-30.
- Hock C, Maddalena A, Raschig A, Müller-Spahn F, Eschweiler G, Hager K, et al. Treatment with the selective muscarinic m1 agonist talsaclidine decreases cerebrospinal fluid levels of A beta 42 in patients with Alzheimer's disease. *Amyloid* **2003**; 10: 1-6.
- Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* **1992**; 30: 301-314.
- Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: A unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* **2007**; 6: 1004-1014.
- Holl G, Straschill M, Thomsen T, Fischer JP, Kewitz H. Effect of the cholinesterase inhibiting substance galanthamine on human EEG and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1992**; 82: 445-52.
- Höller Y, Thomschewski A, Bergmann J, Kronbichler M, Crone JS, Schmid EV, et al. EEG-Response Consistency across Subjects in an active Oddball Task. *PLoS One* **2013**; 8: e74572.
- Hong LE, Buchanan RW, Thaker GK, Shepard PD, Summerfelt A. Beta (~16 Hz) frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans. *Psychophysiology* **2008**; 45: 197-204.
- Hong-Qi Y, Zhi-Kun S, Sheng-Di C. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A β and tau. *Transl Neurodegener* **2012**; 1: 1-12.
- Horne JA, Östberg O. "A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms". *Int J Chronobiol* 1976; 4: 97-110
- Hosp JA, Molina-Luna K, Hertler B, Atiemo CO, Luft AR. Dopaminergic modulation of motor maps in rat motor cortex: an in vivo study. *Neuroscience* **2009**; 159: 692-700

Houdayer E, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Derambure P. Relationship between event-related beta synchronization and afferent inputs: analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations. *Clin Neurophysiol* **2006**; 117: 628-36.

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2012**; 366: 893-903.

Hsiao FJ, Wu ZA, Ho LT, Lin YY. Theta oscillation during auditory change detection: An MEG study. *Biol Psychol* **2009**; 8: 58-66.

Hughes JC, Graham N, Patterson K, Hodges JR. Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia* **1997**; 35: 533-545.

I

Ishida T, Kamei C. Characteristic effects of anti-dementia drugs on rat sleep patterns. *J Pharmacol Sci* **2009**; 109: 449-55.

Ishii R, Canuet L, Herdman A, Gunji A, Iwase M, Takahashi H, et al. Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clin Neurophysiol* **2009**; 120: 497-504.

Itthipuripat S, Wessel JR, Aron AR. Frontal theta is a signature of successful working memory manipulation. *Exp Brain Res* **2013**; 224: 255-62.

J

Jackson CE, Snyder PJ. Electroencephalography and event-related potentials as biomarkers of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2008**; 4: 137-43.

Jackson A, Nesic J, Groombridge C, Clowry O, Rusted J, Duka T. Differential involvement of glutamatergic mechanisms in the cognitive and subjective effects of smoking. *Neuropsychopharmacology* **2009**; 34: 257-65.

Jackson ML, Hughes ME, Croft RJ, Howard ME, Crewther D, Kennedy GA, et al. The effect of sleep deprivation on BOLD activity elicited by a divided attention task. *Brain Imaging Behav* **2011**; 5: 97-108.

Jacobs D, Salmon DP, Tröster AI, Butters N. Intrusion errors in the figural memory of patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* **1990**; 5: 49-57.

Jelic V, Shigeta M, Julin P, Almkvist O, Winblad B, Wahlund LO. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia* **1996**; 7: 314-23.

Jelic V, Dierks T, Amberla K, Almkvist O, Winblad B, Nordberg A. Longitudinal changes in quantitative EEG during long-term tacrine treatment of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **1998**; 254: 85-8.

Jelicic M, Craik FIM, Moscovitch M. Effects of ageing on different explicit and implicit memory tasks. *Eur J Cogn Psychol* **1996**; 8: 225-234.

Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; CD005380.

Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging* **2006**; 27: 1751-1756.

Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* **1999**; 56: 1233-1239.

Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2009**; 66: 1254-1259.

Jones S, Livner A, Bäckman L. Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **2006**; 20: 144-152.

Juckel G, Clotz F, Frodl T, Kawohl W, Hampel H, Pogarell O, et al. Diagnostic usefulness of cognitive auditory event-related p300 subcomponents in patients with Alzheimer's disease? *J Clin Neurophysiol* **2008**; 25: 147-52.

Jurkiewicz MT, Gaetz WC, Bostan AC, Cheyne D. Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. *Neuroimage* **2006**; 32: 1281-9.

K

Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* **1987**; 325: 733-6.

Karrasch M, Krause CM, Laine M, Lang AH, Lehto M. Event-related desynchronization and synchronization during an auditory lexical matching task. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1998**; 107: 112-121.

Kashani A, Lepicard E, Poirel O, Videau C, David JP, Fallet-Bianco C, et al. Loss of VGLUT1 and VGLUT2 in the prefrontal cortex is correlated with cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* **2008**; 29: 1619-1630.

Katada E, Sato K, Sawaki A, Dohi Y, Ueda R, Ojika K. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **2003**; 16: 39-43.

Katayama J, Polich J. Auditory and Visual P300 topography from a 3 stimulus paradigm. *Clin Neurophysiol* **1999**; 100: 463-468.

Kato G, Agid Y. Acetylcholine receptors (author's transl.). *Nouv Presse Med* **1979**; 8: 2407-11.

Kattler H, Dijk DJ, Borbely AA. Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res* **1994**; 3: 159-164.

Kayser J, Tenke CE. Optimizing PCA methodology for ERP component identification and measurement: theoretical rationale and empirical evaluation. *Clin Neurophysiol* **2003**; 14: 2307-25.

Kayser J, Tenke CE. Principal component analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks. *Clin Neurophysiol* **2006**; 117: 348-368.

Kayser J, Tenke CE, Gil R, Bruder GE. ERP generator patterns in schizophrenia during tonal and phonetic oddball tasks: effects of response hand and silent count. *Clin EEG Neurosci* **2010**; 41: 184-95.

Kayser J, Tenke CE, Kropfmann CJ, Alschuler DM, Fekri S, Ben-David S, et al. Auditory event-related potentials and α oscillations in the psychosis prodrome: neuronal generator patterns during a novelty oddball task. *Int J Psychophysiol* **2014**; 91: 104-20.

Kempler D, Almor A, Tyler LK, Andersen ES, MacDonald MC. Sentence comprehension deficits in Alzheimer's disease: a comparison of off-line vs. on-line sentence processing. *Brain Lang* **1998**; 64: 297-316.

Kida M, Imai A. Cognitive performance and event-related brain potentials under simulated high altitudes. *J Appl Physiol* **1993**; 74: 1735-41.

Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology* **2001**; 38: 133-42.

Kiehl KA, Liddle PF. Reproducibility of the hemodynamic response to auditory oddball stimuli: a six-week test-retest study. *Hum Brain Mapp* **2003**; 18: 42-52.

Killgore WD, Grugle NL, Killgore DB, Leavitt BP, Watlington GI, McNair S, et al. Restoration of risk-propensity during sleep deprivation: caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Aviat Space Environ Med* **2008**; 79: 867-74.

- Kim DY, Gersbacher MT, Inquimbert P, Kovacs DM. Reduced sodium channel Na(v) 1.1 levels in BACE1-null mice. *J Biol Chem* **2011**; 286: 8106-16.
- Kim H. Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* **2014**; 35: 2265-84.
- Kircher TT, Erb M, Grodd W, Leube DT. Cortical activation during cholinesterase-inhibitor treatment in Alzheimer disease: preliminary findings from a pharmaco-fMRI study. *Am J Geriatr Psychiatry* **2005**; 13: 1006-13.
- Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P. A parieto-occipital generator for P300: evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci* **1989**; 49: 133-9.
- Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J. Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1994**; 91: 428-441.
- Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *J Psychophysiol* **1996**; 24: 61-100.
- Klimesch W, Schimke H, Doppelmayr M, Riper B, Schwaiger J, Pfurtscheller G. Event-related desynchronization (ERD) and the Dm-effect: does alpha desynchronization during encoding predict later recall performance? *Int J Psychophysiol* **1996**^a; 24: 47-60.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *NeuroReport* **1996**^b; 7: 1235-1240.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Pachinger T, Russegger H. Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cogn Brain Res* **1997**; 6: 83-94.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* **1999**; 29: 169-195.
- Klimesch W, Schack B, Sauseng P. The functional significance of theta and upper alpha oscillations. *Exp Psychol* **2005**; 52: 99-108.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* **2007**; 53: 63-88.
- Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci* **2012**; 16: 606-617.
- Kling JW, Yarita M, Yamamoto T, Matsumiya Y. Memory for conditioned taste aversions is diminished by transcranial magnetic stimulation. *Physiol Behav* **1990**; 48: 713-7.
- Klingenberg I, Sambeth A, Blokland A. Acetylcholine and attention. *Behav Brain Res* **2011**; 221: 430-442.
- Klinkenberg I, Sambeth A, Blokland A. Cholinergic gating of hippocampal auditory evoked potentials in freely moving rats. *Eur Neuropsychopharmacol* **2013**; 23: 988-97.
- Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1984**; 59: 9-20.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC. Contributions of temporalparietal junction to the human auditory P3. *Brain Res* **1989**; 502: 109-16.
- Knight R. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* **1996**; 383: 256-9.
- Knight RT, Scabini D. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *J Clin Neurophysiol* **1998**; 15: 3-13.

- Knopman DS, Caselli RJ. "Appraisal of cognition in preclinical Alzheimer's disease: a conceptual review." *Neurodegener Dis Manag* **2012**; 2: 183-195.
- Ko D, Kwon S, Lee G, Im CH, Kim KH, Jung K. Theta Oscillation Related to the Auditory Discrimination Process in Mismatch Negativity: Oddball versus Control Paradigm. *J Clin Neurol* **2012**; 8: 35-42.
- Koh Y, Shin KS, Kim JS, Choi JS, Kang DH, Jang JH, et al. An MEG study of alpha modulation in patients with schizophrenia and in subjects at high risk of developing psychosis. *Schizophr Res* **2011**; 126: 36-42.
- Korotkova TM, Klyuch BP, Ponomarenko AA, Lin JS, Haas HL, Sergeeva OA. Modafinil inhibits rat midbrain dopaminergic neurons through D2-like receptors. *Neuropharmacology* **2007**; 52: 626-33.
- Kogan EA, Korczyn AD, Virchovsky RG, Klimovizky SSh, Treves TA, Neufeld MY. EEG changes during long-term treatment with donepezil in Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm* **2001**; 108: 1167-73.
- Korostenskaja M, Nikulin VV, Kicić D, Nikulina AV, Kähkönen S. Effects of NMDA receptor antagonist memantine on mismatch negativity. *Brain Res Bull* **2007**; 72:275-83.
- Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH. Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1988**; 69: 303-12.
- Kropotov JD, Ponomarev VA, Hollup S, Mueller A. Dissociating actioninhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *Neuroimage* **2011**; 57: 565-75.
- Kubová Z, Kremláček J, Vališ M, Szanyi J, Langrová J, Vít F, et al. Effect of memantine in Alzheimer's disease evaluated by visual-evoked potentials to pattern-reversal, motion-onset, and cognitive stimuli. *J Clin Neurophysiol* **2010**; 27: 334-40.
- Kukleta M, Bob P, Brázdil M, Roman R, Rektor I. Beta 2-band synchronization during a visual oddball task. *Physiol Res* **2009**; 58: 725-32.
- Kumar YC, Malviya M, Chandra JN, Sadashiva CT, Kumar CS, Prasad SB, et al. Effect of novel N-aryl sulfonamide substituted 3-morpholino arecoline derivatives as muscarinic receptor 1 agonists in Alzheimer's dementia models. *Bioorg Med Chem* **2008**; 16: 5157-63.
- Kurylo DD, Allan WC, Collins TE, Baron J. Perceptual organization based upon spatial relationships in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* **2003**; 14: 19-28.
- Kurz A, Farlow M, Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **2004**; 18: 123-128.
- Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* **1977**; 197: 792-795.
- Kuzmickienė J, Kaubrys G. Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit* **2015**; 21: 2572-82.

L

- Lai MKP, Tsang SWY, Francis PT, Keene J, Hope T, Esiri MM, et al. Postmortem serotonergic correlates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport* **2002**; 13: 1175-8.
- Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Anti-amyloid beta to tau-based immunization: developments in immunotherapy for Alzheimer disease. *Immunotargets Ther* **2013**; 2: 105-14
- Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can Med Assoc J* **2003**; 169: 557-564.

- Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1995**; 58: 598-606.
- Lannfelt L, Relkin NR, Siemers ER. Amyloid b directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Int Med* **2014**; 275: 284-95.
- Laposky A, Easton A, Dugovic C, Walisser J, Bradfield C, Turek F. Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation. *Sleep* **2005**; 28:395-409.
- Lavric A, Pizzagalli DA, Forstmeier S. When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *Eur J Neurosci* **2004**. 20: 2483-8.
- Lee VM, Balin BJ, Otvos LJR, Trojanowski JQ. A68: A major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* **1991**; 251: 675-678.
- Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry Clin Neurosci* **2003**; 57: 490-6.
- Lee HJ, Kim L, Kim YK, Suh KY, Han J, Park MK, et al. Auditory event-related potentials and psychological changes during sleep deprivation. *Neuropsychobiology* **2004**; 50: 1-5.
- Lee AC, Levi N, Davies RR, Hodges JR, Graham KS. Differing profiles of face and scene discrimination deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **2007**; 45: 2135-2146.
- Lefleche G, Albert MS. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **1995**; 9: 313-320.
- Lehéricy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* **1994**; 15: 929-37.
- Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol* **2010**; 6: 108-19.
- Leocani L, Toro C, Manganotti P, Zhuang P, Hallet M. Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1997**; 104: 199-206.
- Lesourd M, Le Gall D, Baumard J, Croisile B, Jarry C, Osiurak F. Apraxia and Alzheimer's disease: review and perspectives. *Neuropsychol Rev* **2013**; 23: 234-56.
- Levin ED, Perkins A, Brotherton T, Qazi M, Berez C, Montalvo-Ortiz, et al. Chronic underactivity of medial frontal cortical b2-containing nicotinic receptors increases clozapine-induced working memory impairment in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2009**; 33: 296-302.
- Li W, Yang Y, Ye Q, Yang B, Wang Z. Effect of chronic and acute low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on spatial memory in rats. *Brain Res Bull* **2007**; 71: 493-500.
- Ligneau X, Perrin D, Landais L, Camelin JC, Calmels TP, Berrebi-Bertrand I, et al. BF2.649 [1-{3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl} piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine H3 receptor: preclinical pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* **2007**; 320: 365-75.
- Lim J, Choo WC, Chee MW. Reproducibility of changes in behaviour and fMRI activation associated with sleep deprivation in a working memory task. *Sleep* **2007**; 30: 61-70.
- Lim J, Tan JC, Parimal S, Dinges DF, Chee MW. Sleep deprivation impairs object-selective attention: a view from the ventral visual cortex. *PLoS One* **2010**; 5: e9087.

- Lima MM, Andersen ML, Reksidler AB, Silva A, Zager A, Zanata SM. Blockage of dopaminergic D(2) receptors produces decrease of REM but not of slow wave sleep in rats after REM sleep deprivation. *Behav Brain Res* **2008**; 188: 406-11.
- Limon A, Reyes-Ruiz JM, Miledi R. Loss of functional GABA(A) receptors in the Alzheimer diseased brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2012**; 109: 10071-6.
- Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res* **1992**; 591: 319-26.
- Lin JS, Hou Y, Jouvet M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1996**; 93: 14128-33.
- Linden DE. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* **2005**; 11: 563-576.
- Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antimentia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* **2005**; 53: 983-990.
- Liu XB, Jones EG. Predominance of corticothalamic synaptic inputs to thalamic reticular nucleus neurons in the rat. *J Comp Neurol* **1999**; 414: 67-79.
- Liu Q, Zhou R, Liu L, Zhao X. Effects of 72hours total sleep deprivation on male astronauts' executive functions and emotion. *Compr Psychiatry* **2015**; 61:28-35.
- Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C. Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* **2011**; 2011: 927573.
- Lobello K, Ryan JM, Liu E, Rippon G, Black R. Targeting Beta Amyloid: A Clinical Review of Immunotherapeutic Approaches in Alzheimer's Disease. *Int J Alzheimers Dis* **2012**, 2012: 628070.
- Lopes da Silva FH, van Rotterdam A, Storm van Leeuwen W, Tielen AM. Dynamic characteristics of visual evoked potentials in the dog. II. Beta frequency selectivity in evoked potentials and background activity. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1970**; 29: 260-268.
- Lopes da Silva FH, van Rotterdam A, Barts P, van Heusden E, Burr W. Models of neuronal populations: the basic mechanisms of rhythmicity. In: Corner MA, Swaab DF, editors. Perspectives of brain research, *Prog Brain Res* **1976**; 45: 281-308.
- Lopes da Silva FH. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1991**; 79: 81-93.
- Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB, Canu E, Zoccatelli G, Pizzini FB, et al. Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* **2011**; 28: 205-17.
- Luine VN, Mohan G, Tu Z, Efanage SM. Chromaprolin and Chromaperidine, nicotine agonists, and Donepezil, cholinesterase inhibitor, enhance performance of memory tasks in ovariectomized rats. *Pharmacol Biochem Behav* **2002**; 74: 213-20.
- Lutkenhoner B, Steinstrater O. High-precision neuromagnetic study of the functional organization of the human auditory cortex. *Audiol Neurootol* **1998**; 3: 191-213.

M

- Ma T, Trinh MA, Wexler AJ, Bourbon C, Gatti E, Pierre P, et al. Suppression of eIF2 α kinases alleviates Alzheimer's disease-related plasticity and memory deficits. *Nat Neurosci* **2013**; 16: 1299-305.

- Makeig S. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1993**; 86: 283-293.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci* **2004**; 8: 204-10.
- Malviya M, Kumar YC, Mythri RB, Venkateshappa C, Subhash MN, Rangappa KS. Muscarinic receptor 1 agonist activity of novel N-aryl carboxamide substituted 3-morpholino arecoline derivatives in Alzheimer's presenile dementia models. *Bioorg Med Chem* **2009**; 17: 5526-34.
- Mander BA, Reid KJ, Baron KG, Tjoa T, Parrish TB, Paller KA, et al. EEG measures index neural and cognitive recovery from sleep deprivation. *J Neurosci* **2010**; 30: 2686-2693.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet neurol* **2010**; 9: 702.
- Mapstone M, Steffenella TM, Duffy CJ. A visuospatial variant of mild cognitive impairment: getting lost between aging and AD. *Neurology* **2003**; 60: 802-808.
- Marazziti D, Baroni S, Pirone A, Giannaccini G, Betti L, Testa G, et al. Serotonin receptor of type 6 (5-HT6) in human prefrontal cortex and hippocampus post-mortem: an immunohistochemical and immunofluorescence study. *Neurochem Int* **2012**; 62: 182-8
- Marcade M, Bourdin J, Loiseau N, Peillon H, Rayer A, Drouin D, et al. Etazolate, a neuroprotective drug linking GABA(A) receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing. *Neurochem* **2008**; 106: 392-404.
- Martin A, Fedio P. World production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain Lang* **1983**; 19: 124-141.
- Martinez-Coria H, Green KN, Billings LM, Kitazawa M, Albrecht M, Rammes G, et al. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice. *Am J Pathol* **2010**; 176: 870-880.
- Martorana A, Mori F, Esposito Z, Kusayanagi H, Monteleone F, Codecà C, et al. Dopamine Modulates Cholinergic Cortical Excitability in Alzheimer's Disease Patients. *Neuropsychopharmacology* **2009**; 34: 2323-8.
- Martorana A, Di Lorenzo F, Esposito Z, Lo Giudice T, Bernardi G, Caltagirone C, et al. Dopamine D2-agonist rotigotine effects on cortical excitability and central cholinergic transmission in Alzheimer's disease patients. *Neuropharmacology* **2013**; 64: 108-13.
- Mauguière F, Fischer C. Potentiels évoqués en Neurologie. In Encyclopédie médico-chirurgicale. Neurologie. Elsevier **2007**.
- Mayhew SD, Dirckx SG, Niazy RK, Iannetti GD, Wise RG. EEG signatures of auditory activity correlate with simultaneously recorded fMRI responses in humans. *Neuroimage* **2010**; 49: 849-864.
- Mazaheri A, Picton TW. EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Brain Res Cogn Brain Res* **2005**; 24: 81-96.
- McCoy JG, Strecker RE. The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem* **2011**; 96: 564-582.
- McEvoy LK, Smith ME, Gevins A. Test-retest reliability of cognitive EEG. *Clin Neurophysiol* **2000**; 111: 457-63.
- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* **2001**; 22: 799-809.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **2006**; CD003154.

- Medhurst AD, Roberts JC, Lee J, Chen CP, Brown SH, Roman S, et al. Characterization of histamine H3 receptors in Alzheimer's Disease brain and amyloid over-expressing TASTPM mice. *Br J Pharmacol* **2009**; 157: 130-8
- Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* **1998**; 18: 407-30
- Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1–Ch6). *Neuroscience* **1983**; 10: 1185-201.
- Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: Pivotal factor or side show? *Learn Mem* **2004**; 11: 43-9.
- Mesulam M, Shaw P, Mash D, Weintraub S. Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. *Ann Neurol* **2004**; 55: 815-28.
- Metherate R, Cox CL, Ashe JH. Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *J Neurosci* **1992**; 12: 4701-11.
- Miranda MI, Ramírez-Lugo L, Bermúdez-Rattoni F. Cortical cholinergic activity is related to the novelty of the stimulus. *Brain Res* **2000**; 882: 230-5.
- Missonnier P, Deiber MP, Gold G, Millet P, Gex-Fabry Pun M, Fazio-Costa L, et al. Frontal theta event-related synchronization: comparison of directed attention and working memory load effects. *J Neural Transm* **2006**; 113: 1477-86.
- Mogras MA, Guillem F, Brazzini-Poisson V, Godbout R. The effects of total sleep deprivation on recognition memory processes: a study of event-related potential. *Neurobiol Learn Mem* **2009**; 91: 343-52.
- Mohs R. ADAS-Cog: what, why and how? *Alzheimer's Insights* **1997**; 3: 1-2.
- Molina-Luna K, Pekanovic A, Röhrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, et al. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One* **2009**; 4: e7082
- Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* **1992**; 49: 1253-1258.
- Morales I, Guzmán-Martinez L, Cerda-Troncoso C, Farias GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci* **2014**; 8: 112
- Moreaud O. Connaissances sémantiques et maladie d'Alzheimer. In *Actualité sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologique*, C. Belin, A.M Ergis, O. Moreaud. *Solal, Marseille* **2006**; 109-134.
- Morris RG. Dementia and the functioning of the articulatory loop system. *Cogn Neuropsychol* **1984**; 1: 143-157.
- Morris R, Mucke L. Alzheimer's disease: a needle from the haystack. *Nature* **2006**; 440: 284-85.
- Morrison JH, Hof PR, Bouras C. An anatomic substrate for visual disconnection in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* **1991**; 640: 36-43.
- Motawaj M, Burbán A, Davenas E, Arrang JM. Activation of brain histaminergic neurotransmission: a mechanism for cognitive effects of memantine in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* **2011**; 336: 479-87.
- Mottaghy FM, Gangitano M, Sparing R, Krause BJ, Pascual-Leone A. Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cereb Cortex* **2002**; 12: 369-75.

Mu Q, Mishory A, Johnson KA, Nahas Z, Kozel FA, Yamanaka K, et al. Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep* **2005**^a; 28: 433-46.

Mu Q, Nahas Z, Johnson KA, Yamanaka K, Mishory A, Koola J, et al. Decreased cortical response to verbal working memory following sleep deprivation. *Sleep* **2005**^b; 28: 55-67.

Muayqil T, Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* **2012**; 2: 546-72.

Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens N, Meerschman C, et al. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**; 8: 9810-5.

Muthuraju S, Maiti P, Solanki P, Sharma AK, Amitabh, Singh SB, et al. Acetylcholinesterase inhibitors enhance cognitive functions in rats following hypobaric hypoxia. *Behav Brain Res* **2009**; 203: 1-14.

N

Naatanen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* **1987**; 24: 375-425.

Naatanen R, Picton T. N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **1986**; 38: 169-86.

Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, Morris JH, King EM, McDonald B, et al. Relative roles of plaques and tangles in the dementia of Alzheimer's disease: correlations using three sets of neuropathological criteria. *Dementia* **1995**; 6: 21-31.

Najlerahim A, Bowen DM. Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol* **1988**; 75: 509-12.

Nathan PJ, Baker A, Carr E, Earle J, Jones M, Nieciecki M, et al. Cholinergic modulation of cognitive function in healthy subjects: acute effects of donepezil, a cholinesterase inhibitor. *Hum Psychopharmacol* **2001**; 16: 481-483.

Nebes RD. Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull* **1989**; 106: 377-394.

Nerelius C, Fitzen M, Johansson J. Amino acid sequence determinants and molecular chaperones in amyloid fibril formation. *Biochem Biophys Res Commun* **2010**; 396: 2-6.

Neuper C, Pfurtscheller G. Post-movement synchronization of beta rhythms in the EEG over the cortical foot area in man. *Neurosci Lett* **1996**; 216: 17-20.

Neuper C, Pfurtscheller G. Motor imagery and ERD. Event-related desynchronization and related oscillatory phenomena of the brain. In Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH, editors. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, vol. 6, revised edition. *Amsterdam: Elsevier* **1999**; 303-326.

Noble J, Jones JG, Davis EJ. Cognitive function during moderate hypoxaemia. *Anaesth Intensive Care* **1993**; 21: 180-4.

Neubauer A, Freudenthaler HH, Pfurtscheller G. Intelligence and spatiotemporal patterns of event-related desynchronization (ERD). *Intelligence* **1995**; 20: 249-266.

Neuner I, Kawohl W, Arrubla J, Warbrick T, Hitz K, Wyss C, et al. Cortical response variation with different sound pressure levels: a combined event-related potentials and fMRI study. *PLoS One* **2014**; 9: e109216.

Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci* **2003**; 3: 17-26.

Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet* **2013**; 52: 225-41.

Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **2006**; 20:12-8.

Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **2013**; 10: 104-7.

Nunez PL. Electric fields of the brain. *New York: Oxford University Press* **1981**.

Nuutinen S, Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Adv Exp Med Biol* **2011**; 709: 95-107.

O

Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAB receptors in the cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *J Neurochem* **2010**; 114: 1414-23.

Ocklenburg S, Gunturkun O, Beste C. Lateralized neural mechanisms underlying the modulation of response inhibition processes. *Neuroimage* **2011**; 55: 1771-1778.

Okun I, Tkachenko SE, Khvat A, Khvat A, Mitkin O, Kazey V, et al. From anti-allergic to anti-Alzheimer's: molecular pharmacology of Dimebon. *Curr Alzheimer Res* **2010**; 2: 97-112.

Onofrj M, Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Di Iorio A. The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients with fluctuating cognition: a part 3 study of the main mechanism of cholinesterase inhibitors in dementia. *Clin Neuropharmacol* **2003**; 26: 239-51.

Onton J, Delorme A, Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage* **2005**; 27: 341-56.

Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* **2001**; 112: 713-719.

Opitz B, Mecklinger A, Von Cramon DY, Kruggel F. Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology* **1999**; 36: 142-7.

Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ₄₂ immunization. *Neurology* **2003**; 61: 46-54.

Othman AA, Haig G, Florian H. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the histamine H₃ receptor antagonist, ABT-288, in healthy young adults and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **2013**; 75: 1299-311.

Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* **2009**; 78: 927-932.

P

Paci C, Gobatto R, Carboni T, Sanguigni S, Santone A, Curatola L. P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia. *Neurol Sci* **2006**; 26: 435-7.

Pagani M, Salmaso D, Sidiras GG, Jonsson C, Jacobsson H, Larsson SA, et al. Impact of acute hypobaric hypoxia on blood flow distribution in brain. *Acta Physiol (Oxf)* **2011**; 202: 203-9.

Palchykova S, Winsky-Sommerer R, Tobler I. Sleep deprivation in the dark period does not impair memory in OF1 mice. *Chronobiol Int* **2009**; 26: 682-96.

- Palmero-Soler E, Dolan K, Hadamschek V, Tass PA. swLORETA: a novel approach to robust source localization and synchronization tomography. *Phys Med Biol* **2007**; 52: 1783-1800.
- Parasuraman R, Haxby JV. Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology* **1993**; 7: 242-272.
- Parasuraman R, Greenwood PM. Selective attention in aging and dementia. In *The attentive brain* (ed. Parasuraman R). *MIT Press, Cambridge, MA* **1998**; 461-487.
- Park YM, Che HJ, Im CH, Jung HT, Bae SM, Lee SH. Decreased EEG synchronization and its correlation with symptom severity in Alzheimer's disease. *Neurosci Res* **2008**; 2: 112-7.
- Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **2002**; 24: 5-12.
- Patterson K, Graham N, Hodges JR. Reading in Dementia of the Alzheimer Type: A Preserved Ability? *Neuropsychology* **1994**; 8: 395-407.
- Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* **2000**; 61: 75-111.
- Pazzagli A, Pepeu G. Amnesic properties of scopolamine and brain acetylcholine in the rat. *Int J Neuropharmacol* **1965**; 4: 291-299.
- Peng W, Hu L, Zhang Z, Hu Y. Causality in the association between P300 and alpha event-related desynchronization. *PLoS One* **2012**; 7: e34163.
- Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Inhibiteurs de la cholinestérase pour la maladie d'Alzheimer: examen systématique des essais cliniques contrôlés et randomisés. *Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé* **2005**; Rapport technologique n°58: p 139.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1989**; 72: 184-187.
- Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* **1999**; 122: 383-404.
- Persson CM, Wallin AK, Levander S, Minthon L. Changes in cognitive domains during three years in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *BMC Neurol* **2009**; 9: 7.
- Persson T, Popescu BO, Cedazo-Minguez A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: Why did antioxidant therapy fail? *Oxid Med Cell Long* **2014**; 2014: 427318
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* **1994**; 44: 867-872.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* **2005**; 352: 2379-2388.
- Petrella JR, Prince SE, Krishnan S, Husn H, Kelley L, Doraiswamy PM. Effects of donepezil on cortical activation in mild cognitive impairment: a pilot double-blind placebo-controlled trial using functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* **2009**; 30: 411-6.
- Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1989**; 72: 250-258.
- Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1992**; 83: 62-69.

- Pfurtscheller G, Klimesch W. Functional topography during a visuo-verbal judgement task studied with event-related desynchronization mapping. *J Clin Neurophysiol* **1992**; 9: 120-131.
- Pfurtscheller G, Neuper C, Kalcher J. 40-Hz oscillations during motor behavior in man. *Neurosci Lett* **1993**; 162: 179-182.
- Pfurtscheller G, Stancak Jr A, Neuper C. Post-movement beta synchronization: a correlate of an idling motor area?. *Electroenceph clin Neurophysiol* **1996^a**; 98: 281-293.
- Pfurtscheller G, Stancak Jr A, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band, an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* **1996^b**; 24: 39-46.
- Pfurtscheller G, Zalaudek K, Neuper C. Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1998**; 109: 154-60.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* **1999**; 110: 1842-57.
- Piéard C, Liscia P, Philippin JN, Mons N, Lafon T, Chauveau F, et al. Modafinil restores memory performance and neural activity impaired by sleep deprivation in mice. *Pharmacol Biochem Behav* **2007**; 88: 55-63.
- Piette F, Belmin J, Vincent H, Schmidt N, Pariel S, Verny M, et al. Masitinib as an adjunct therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Alzheimers Res Ther* **2011**; 3:16
- Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* **1993**; 50: 374-379.
- Pita-Almenar JD, Yu D, Lu HC, Beierlein M. Mechanisms underlying desynchronization of cholinergic-evoked thalamic network activity. *J Neurosci* **2014**; 34: 14463-74.
- Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol* **2006**; 60: 172-185.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* **2007**; 118: 2128-48.
- Prakash A, Kalra J, Mani V, Ramasamy K, Majeed AB. Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets. *Expert Rev Neurother* **2015**; 15: 53-71.
- Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N, Palfreyman M, Bauer LO, Hilt DC. Normalizing effects of EVP-6124, an alpha-7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* **2014**; 20: 12-24.
- Preston GC, Brazell C, Ward C, Broks P, Traub M, Stahl SM. The scopolamine model of dementia: Determination of central cholinomimetic effects of physostigmine on cognition and biochemical markers in man. *J Psychopharmacol* **1988**; 2: 67-79.
- Prickaerts J, van Goethem NP, Chesworth R, Shapiro G, Boess FG, Methfessel C, et al. EVP-6124, a novel and selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* **2012**; 62: 1099-110.
- Proulx E, Piva M, Tian MK, Bailey CD, Lambe EK. Nicotinic acetylcholine receptors in attention circuitry: the role of layer VI neurons of prefrontal cortex. *Cell Mol Life Sci* **2014**; 71: 1225-44.
- Pugnetti L, Baglio F, Farina E, Alberoni M, Calabrese E, Gambini A, et al. EEG evidence of posterior cortical disconnection in PD and related dementias. *Int J Neurosci* **2010**; 120: 88-98.

Q

- Qi L, Shao Y, Miao D, Fan M, Bi G, Yang Z. The effects of 43 hours of sleep deprivation on executive control functions: event-related potentials in a visual go/nogo task. *Soc Behav Personal* **2010**; 38: 29-42.

Querbes O, Aubry F, Pariente J, Lotterie JA, Demonet JF, Duret V, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* **2009**; 132: 2036-47.

Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2010**; 362: 329-44.

R

Rafii MS, Aisen PS. Advances in Alzheimer's Disease Drug Development. *BMC Medicine* **2015**; 13: 62.

Rainville C, Amieva H, Lafont S, Dartigues JF, Orgogozo JM, Fabrigoule C. Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology* **2002**; 17: 513-530.

Rajendra W, Armugam A, Jeyaseelan K. Neuroprotection and peptide toxins. *Brain Res Rev* **2004**; 45: 125-41.

Rammes G, Hasenjager A, Sroka-Saidi K, Deussing JM, Parsons CG. Therapeutic significance of NR2B-containing NMDA receptors and mGluR5 metabotropic glutamate receptors in mediating the synaptotoxic effects of beta-amyloid oligomers on long-term potentiation (LTP) in murine hippocampal slices. *Neuropharmacology* **2011**; 60: 982-990.

Rammes TH. Effects of pharmacologically induced changes in NMDA-receptor activity on long-term memory in humans. *Learn Mem* **2001**; 8: 20-5.

Rammes TH. NMDA receptor activity and the transmission of sensory input into motor output in introverts and extraverts. *Q J Exp Psychol B* **2003**; 56: 207-21.

Rammes TH. Effects of pharmacologically induced changes in NMDA receptor activity on human timing and sensorimotor performance. *Brain Res* **2006**; 1073-1074: 407-16.

Rapcsak SZ, Crosswell SC, Rubens AB. Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology* **1989**; 39: 664-668.

Rawle CJ, Miall RC, Praamstra P. Frontoparietal theta activity supports behavioral decisions in movement-target selection. *Front Hum Neurosci* **2012**; 6: 138.

Ray PG, Jackson WJ. Lesions of nucleus basalis alter ChAT activity and EEG in rat frontal neocortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1991**; 79: 62-8.

Ray K, Chatterjee A, Panjwani U, Kumar S, Sahu S, Ghosh S, et al. Modafinil improves event related potentials P300 and contingent negative variation after 24 h sleep deprivation. *Life Sci* **2012**; 91: 94-9.

Recasens M, Guiramand J, Aimar R, Abdulkarim A, Barbanel G. Metabotropic glutamate receptors as drug targets. *Curr Drug Targets* **2007**; 8: 651-81.

Reches A, Laufer I, Ziv K, Cukierman G, McEvoy K, Ettinger M, et al. Network dynamics predict improvement in working memory performance following donepezil administration in healthy young adults. *Neuroimage* **2013**; 88: 228-241.

Rechtschaffen A, Bergmann BM, Gilliland MA, Bauer K. Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *Sleep* **1999**; 22: 11-31.

Reeves RR, Struve FA, Patrick G, Booker JG, Nave DW. The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **1999**; 7: 349-52.

Reeves RR, Struve FA, Patrick G. The effects of donepezil on quantitative EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clin Electroencephalogr* **2002**; 33: 93-6.

Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* **2008**; 70: 440-8

- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1333-1341.
- Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* **2010**; 61: 473-81.
- Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res* **2010**; 62: 187-206.
- Revetz TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J Psychiatry Neurosci* **2013**; 38: 6-23.
- Richter JA, Perry EK, Tomlinson BE. Acetylcholine and choline levels in postmortem human brain tissue: Preliminary observations in Alzheimer's disease. *Life Sciences* **1980**; 26: 1683-1689.
- Rinne JO, Sako E, Paljarvi L, Molsa PK, Rinne UK. A comparison of brain choline acetyltransferase activity in Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, and combined dementia. *J Neural Transm* **1988**; 73: 121-128.
- Risacher SL, Wang Y, Wishart HA, Rabin LA, Flashman LA, McDonald BC, et al. Cholinergic Enhancement of Brain Activation in Mild Cognitive Impairment during Episodic Memory Encoding. *Front Psychiatry* **2013**; 4:105.
- Rodriguez G, Vitali P, De Leo C, De Carli F, Girtler N, Nobili F. Quantitative EEG changes in Alzheimer patients during long-term donepezil therapy. *Neuropsychobiology* **2002**; 46: 49-56.
- Rodriguez R, Kallenbach U, Singer W, Munk MH. Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J Neurosci* **2004**; 24: 10369-78.
- Rodriguez G, Vitali P, Canfora M, Calvini P, Girtler N, De Leo C, et al. Quantitative EEG and perfusional single photon emission computed tomography correlation during long-term donepezil therapy in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* **2004**^b; 115: 39-49.
- Rohrer D, Salmon DP, Wixted JT, Paulsen JS. The disparate effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on semantic memory. *Neuropsychology* **1999**; 13: 381-388.
- Rojas JC, Bruchey AK, Gonzalez-Lima F. Neurometabolic mechanisms for memory enhancement and neuroprotection of methylene blue. *Prog Neurobiol* **2012**; 96: 32-45.
- Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia-a critical review. *Psychiatry Res* **2008**; 161: 259-74.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **1984**; 141: 1356-64.
- Rossor M, Iversen LL. Non-cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *Brit Med Bull* **1986**; 42: 70-74.
- Rudiak, D. and Marg, E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1994**; 93: 358-371.
- Rupniak NM, Tye SJ, Field MJ. Enhanced performance of spatial and visual recognition memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor E2020 in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* **1997**; 131: 406-10.
- Rusted JM, Warburton DM. The effects of scopolamine on working memory in healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **1988**; 96: 145-152.
- Ryan JM, Grundman M. Anti-amyloid-beta immunotherapy in Alzheimer's disease: ACC-001 clinical trials are ongoing. *J Alzheimer Dis* **2009**; 8: 243.

Ryan TM, Roberts BR, McColl G, Hare DJ, Doble PA, Li QX, et al. Stabilization of nontoxic A β -oligomers: insights into the mechanism of action of hydroxyquinolines in Alzheimer's disease. *J Neurosci* **2015**; 35: 2871-84.

S

Saletu B, Grünberger J, Anderer P, Linzmayer L. Effects of the novel neuroprotective agent, riluzole, on human brain function and behavior: II. Double-blind, placebo-controlled EEG mapping and psychometric studies under hypoxia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **1996**; 18: 67-81.

Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2014**; 370: 322-33.

Salmon DP, Butters N, Chan AS. The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Can J Exp Psychol* **1999**; 53: 108-117.

Salmon DP. Disorders of memory in Alzheimer's disease. In Handbook of neuropsychology, vol. 2: Memory and its disorders, 2nd ed. (ed. Cermak LS). *Elsevier, Amsterdam* **2000**; 155-195.

Sambeth A, Riedel WJ, Smits LT, Blokland A. Cholinergic drugs affect novel object recognition in rats: relation with hippocampal EEG?. *Eur J Pharmacol* **2007**; 572: 151-9.

Sanchez-Alavez M, Robledo P, Wills DN, Havstad J, Ehlers CL. Cholinergic modulation of event-related oscillations (ERO). *Brain Res* **2014**; 1559: 11-25.

Sandrini M, Cappa SF, Rossi S, Rossini PM, Miniussi C. The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *J Cogn Neurosci* **2003**; 15: 855-61.

Sarnthein J, Morel A, von Stein A, Jeanmonod D. Thalamocortical theta coherence in neurological patients at rest and during a working memory task. *Int J Psychophysiol* **2005**; 57: 87-96.

Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev* **2006**; 51: 145-60.

Sayers B, Mc A, Beasley HA, Henshall WR. The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature* **1974**; 247: 481-483.

Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Flashman LA, McHugh TL, Mamourian AC, et al. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain* **2004**; 127: 1574-83.

Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci* **2000**; 20: 8620-8.

Schafer K, De Santi S, Schneider LS. Errors in ADAS-cog administration and scoring may undermine clinical trials results. *Curr Alzheimer Res* **2011**; 8: 373-6.

Schechter LE, Lin Q, Smith DL, Zhang G, Shan Q, Platt B, et al. Neuropharmacological profile of novel and selective 5-HT₆ receptor agonists: WAY-181187 and WAY-208466. *Neuropsychopharmacology* **2008**; 33: 1323-35

Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* **2006**; 113: 1625-1644.

Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner P, Enzinger C, Schmidt H, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2008**; 79: 1312-7.

Schneider LS. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *Continuum (Minneapolis)* **2013**; 19: 339-57.

- Schnitzler A, Gross J. Functional connectivity analysis in magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol* **2005**; 68: 173-95.
- Schugens MM, Egerter R, Daum I, Schepelmann K, Klockgether T, Löschnann PA. The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett* **1997**; 224: 57-60.
- Schulz H, Jobert M, Coppola R, Herrmann WM, Pantev M. The use of diurnal vigilance changes in the EEG to verify vigilance-enhancing effects of memantine in a clinical pharmacological study. *Neuropsychobiology* **1996**; 33: 32-40.
- Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* **2004**; 61: 1852-56.
- Sergeant N, Delacourte A, Buée L. Tau Protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* **2005**; 1739: 179-97.
- Serizawa K, Kamei S, Morita A, Hara M, Mizutani T, Yoshihashi H, et al. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. *J Clin Neurophysiol* **2008**; 25: 361-6.
- Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia Reward Network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology* **2010**; 35: 27-47.
- Sestieri C, Capotosto P, Tosoni A, Luca Romani G, Corbetta M. Interference with episodic memory retrieval following transcranial stimulation of the inferior but not the superior parietal lobule. *Neuropsychologia* **2013**; 51: 900-6.
- Shao ZQ. Comparison of the efficacy of four cholinesterase inhibitors in combination with memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med* **2015**; 8: 2944-8.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **1995**; 375: 754-760.
- Shukitt-Hale B, Stillman MJ, Welch DI, Levy A, Devine JA, Lieberman HR. Hypobaric hypoxia impairs spatial memory in an elevation-dependent fashion. *Behav Neural Biol* **1994**; 62: 244-52.
- Shukitt-Hale B, Stillman MJ, Lieberman HR. Tyrosine administration prevents hypoxia-induced decrements in learning and memory. *Physiol Behav* **1996**; 59: 867-71.
- Shukitt-Hale B, Kadar T, Marlowe BE, Stillman MJ, Galli RL, Levy A, et al. Morphological alterations in the hippocampus following hypobaric hypoxia. *Hum Exp Toxicol* **1996**; 15: 312-9.
- Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* **2015**; pii: S1552-5260(15)02148-2.
- Sigurdsson EM. Tau-focused immunotherapy for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* **2009**; 6: 446-50.
- Simard M. The Mini-Mental State Examination: Strengths and weaknesses of a clinical instrument. *The Can Alzh Dis Rev* **1998**; 12: 10-12.
- Simard M, van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* **1999**; 14: 197-230.
- Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000Prime Rep* **2015**; 7: 50.
- Singer W. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Ann Rev Physiol* **1993**; 55: 349-374.

- Ska B, Poissant A, Joannette Y. Line orientation judgment in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol* **1990**; 12: 695-702.
- Skinner J, Carvalho JO, Potter GG, Thames A, Zelinski E, Crane PK, et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive-Plus (ADAS-Cog-Plus): an expansion of the ADAS-Cog to improve responsiveness in MCI. *Brain Imaging Behav* **2012**; 6: 489-501.
- Smillie LD, Bhairo Y, Gray J, Gunasinghe C, Elkin A, McGuffin P, et al. Personality and the bipolar spectrum: normative and classification data for the Eysenck Personality Questionnaire-Revised. *Comprehensive Psychiatry* **2009**; 50: 48-53.
- Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1990**; 76: 235-48.
- Smith ME, McEvoy LK, Gevins A. The impact of moderate sleep loss on neurophysiologic signals during working-memory task performance. *Sleep* **2002**; 25: 784-94.
- Smith S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2005**; 76(2).
- Sneddon R, Shankle WR, Hara J, Rodriguez A, Hoffman D, Saha U. QEEG monitoring of Alzheimer's disease treatment: a preliminary report of three case studies. *Clin EEG Neurosci* **2006**; 37: 54-9.
- Snyder PJ, Bednar MM, Cromer JR, Maruff P. Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimers Dement*. **2005**; 1:126-135.
- Soret M, Gontier E. Principes et techniques-radioprotection. In emc radiologie et imagerie médicale. *Elsevier* **2010**.
- Spanagel R, Eilbacher B, Wilke R. Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat—a pharmacokinetic microdialysis study. *Eur J Pharmacol* **1994**; 262: 21-6.
- Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS) from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods* **2008**; 44: 329-337.
- Spencer KM, Polich J. Poststimulus EEG spectral analysis and P300: attention, task, and probability. *Psychophysiology* **1999**; 36: 220-32.
- Spencer JP, Middleton LJ, Davies CH. Investigation into the efficacy of the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, and novel procognitive agents to induce gamma oscillations in rat hippocampal slices. *Neuropharmacology* **2010**; 59: 437-43.
- Spires-Jones TL, Friedman T, Pitstick R, Polydoro M, Roe A, Carlson GA, et al. Methylene blue does not reverse existing neurofibrillary tangle pathology in the rTg4510 mouse model of tauopathy. *Neurosci Lett* **2014**; 562: 63-8.
- Spowart-Manning L, van der Staay FJ. The T-maze continuous alternation task for assessing the effects of putative cognition enhancers in the mouse. *Behav Brain Res* **2004**; 151: 37-46.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38: 387-401.
- Squires KC, Donchin E, Herning RI, et McCarthy G. On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related-potential components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1977**; 42: 1-14.
- Squitti R, Simonelli I, Ventriglia M, Siotto M, Pasqualetti P, Rembach A, et al. Meta-analysis of serum nonceruloplasmin copper in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **2014**; 38: 809-22

- Stack C, Jainuddin S, Elipenahli C, Gerges M, Starkova N, Starkov AA, et al. Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Hum Mol Genet* **2014**; 23: 3716-32.
- Stancak Jr A, Pfurtscheller G. Event-related desynchronization of central beta rhythms in brisk and slow self-paced finger movements of dominant and nondominant hand. *Cogn Brain Res* **1996**^a; 4: 171-184.
- Stancak Jr A, Pfurtscheller G. Mu-rhythm changes in brisk and slow self-paced finger movements. *NeuroReport* **1996**^b; 7: 1161-1164.
- Stapleton JM, Halgren E. Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks: depth components and task correlates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1987**; 67: 44-52.
- Steriade M, Llinás RR. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* **1988**; 68: 649-742.
- Steriade M, Nuñez A, Amzica F. Intracellular analysis of relations between the slow (<1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* **1993**; 13: 3266-83.
- Steriade M. Cholinergic blockage of network- and intrinsically generated slow oscillations promotes waking and REM sleep activity patterns in thalamic and cortical neurons. *Prog Brain Res* **1993**; 98: 345-55.
- Steriade M, McComick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* **1993**; 262: 679-685.
- Steriade M, Contreras D, Amzica F, Timofeev I. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* **1996**; 16: 2788-808.
- Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* **2000**; 101: 243-76.
- Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci* **2003**; 8: 878-99.
- Steriade M. Neocortical cell classes are flexible entities. *Nat Rev Neurosci* **2004**; 5: 121-34.
- Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* **2006**; 137: 1087-106.
- Serman MB, Kaiser DA, Veigel B. Spectral analysis of event-related EEG responses during short-term memory performance. *Brain Topogr* **1996**; 1: 21-30.
- Straten G, Saur R, Laske C, Gasser T, Annas P, Basun H, et al. Influence of lithium treatment on GDNF serum and CSF concentrations in patients with early Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **2011**; 8: 853-9.
- Strijkstra AM, Beersma DG, Drayer B, Halbesma N, Daan S. Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neurosci Lett* **2003**; 340: 17-20.
- Sultzer DL, Melrose RJ, Harwood DG, Campa O, Mandelkern MA. Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **2010**; 18: 606-14.
- Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM, Weingartner H, Mueller EA^{3rd}, Murphy DL. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 418-426.
- Sutoh T, Yabe H, Sato Y, Hiruma T, Kaneko S. Event-related desynchronization during an auditory oddball task. *Clin Neurophysiol* **2000**; 111 :858-62.
- Sutton S, Braren M, Zubin J. Evoked-Potentials Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science* **1965**; 3700: 1187-1188.
- Sztydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium* **2010**; 47: 122-129.

T

- Taffe MA, Weed MR, Gold LH. Scopolamine alters rhesus monkey performance on a novel neuropsychological test battery. *Cognitive Brain Res* **1999**; 8: 203-212.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* **1996**; 16: 4240-4249.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* **1999**; 3: 151-162.
- Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* **2014**; 41: 615-31
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* **2004**; 291: 317-24.
- Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, Thomas RG, Raman R, Jakimovich LJ, et al. Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* **2011**; 68: 853-61.
- Teipel SJ, Drzezga A, Bartenstein P, Möller HJ, Schwaiger M, Hampel H. Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during (18)FDG-PET in Alzheimer's disease: a double-blind cross-over trial. *Psychopharmacology (Berl)* **2006**; 187: 86-94.
- Tenke CE, Kayser J, Fong R, Leite P, Towey JP, Bruder GE. Response-and stimulus-related ERP asymmetries in a tonal oddball task: a Laplacian analysis. *Brain Topogr* **1998**; 10: 201-210.
- Tenke CE, Kayser J, Shankman SA, Griggs CB, Leite P, Stewart JW, et al. Hemispatial PCA dissociates temporal from parietal ERP generator patterns: CSD components in healthy adults and depressed patients during a dichotic oddball task. *Int J Psychophysiol* **2008**; 67: 1-16.
- Tenke CE, Kayser J. Surface Laplacians (SL) and phase properties of EEG rhythms: Simulated generators in a volume-conduction model. *Int J Psychophysiol* **2015**; 97: 285-98.
- Tenke CE, Kayser J, Abraham K, Alvarenga JE, Bruder GE. Posterior EEG alpha at rest and during task performance: Comparison of current source density and field potential measures. *Int J Psychophysiol* **2015**; 97: 299-309.
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* **2011**; 7: 208-44.
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* **2013**; 9: 208-45.
- Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannals R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res* **2000**; 9: 335-52.
- Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andrea Matteo G, Onofrij M. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* **2001**; 24: 31-42.
- Thomas RJ, Kwong K. Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state. *Sleep* **2006**; 29: 1471-81.
- Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Sejnowski TJ, Steriade M. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb Cortex* **2000**; 10: 1185-99.
- Torsvall L, Akerstedt T. Sleepiness on the job: continuously measures EEG changes in train drivers. *EEG Clin Neurophysiol* **1987**; 66: 502-51.

Treisman A. The binding problem. *Curr Opin Neurobiol* **1996**; 6: 171-178.

Tulving E. Episodic and Semantic Memory. *Org Mem* **1972**; 381-402.

Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* **2002**; 53: 1-25.

Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* **2003**; 11: 169-77.

U

Udayabanu M, Kumaran D, Nair RU, Srinivas P, Bhagat N, Aneja R, et al. Nitric oxide associated with iNOS expression inhibits acetylcholinesterase activity and induces memory impairment during acute hypobaric hypoxia. *Brain Res* **2008**; 1230: 138-49.

Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci* **2006**; 26: 8168-75.

Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* **2010**; 11: 100-113.

Uhlhaas PJ. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* **2013**; 23: 283-90.

Urbano FJ, Leznik E, Llinás RR. Modafinil enhances thalamocortical activity by increasing neuronal electrotonic coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**; 104: 12554-9.

V

Vaitkevičius A, Kaubrys G, Audronytė E. Distinctive Effect of Donepezil Treatment on P300 and N200 Subcomponents of Auditory Event-Related Evoked Potentials in Alzheimer Disease Patients. *Med Sci Monit* **2015**; 21: 1920-7.

Van Dam D, De Deyn PP. Drug discovery in dementia: The role of rodent models. *Nature Rev Drug Discovery* **2006**; 5: 956-970.

van der Post J, Noordzij LA, de Kam ML, Blauw GJ, Cohen AF, van Gerven JM. Evaluation of tests of central nervous system performance after hypoxemia for a model for cognitive impairment. *J Psychopharmacol* **2002**; 16: 337-43.

Van der Worp HB, Kraaier V, Wieneke GH, Van Huffelen AC. Quantitative EEG during progressive hypocarbia and hypoxia. Hyperventilation-induced EEG changes reconsidered. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1991**; 79: 335-41.

Van Dorp E, Los M, Dirven P, Sarton E, Valk P, Teppema L, et al. Inspired carbon dioxide during hypoxia: effects on task performance and cerebral oxygen saturation. *Aviat Space Environ Med* **2007**; 78: 666-672.

Van Ruitenbeek P, Mehta MA. Potential enhancing effects of histamine H1 agonism/ H3 antagonism on working memory assessed by performance and bold response in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* **2013**; 170: 144-55.

van Wageningen H, Jørgensen HA, Specht K, Hugdahl K. Evidence for glutamatergic neurotransmission in cognitive control in an auditory attention task. *Neurosci Lett* **2009**; 454: 171-5.

Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care* **2008**; 8: 262-70.

Vaughan HG, Ritter W. The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1970**; 28: 360-367.

- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* **2008**; 7: 436-50.
- Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res* **2011**; 8: 203-12.
- Verleger R. Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behav Brain Sci* **1988**; 11: 343-427
- Verleger R, Gorgen S, Jaskowski P. An ERP indicator of processing relevant gestalts in masked priming. *Psychophysiology* **2005**; 42: 677-690.
- Veroff AE, Bodick NC, Offen WW, Sramek JJ, Cutler NR. Efficacy of xanomeline in Alzheimer disease: cognitive improvement measured using the Computerized Neuropsychological Test Battery (CNTB). *Alzheimer Dis Assoc Disord* **1998**; 12: 304-312.
- Verweij IM, Romeijn N, Smit DJ, Piantoni G, Van Someren EJ, van der Werf YD. Sleep deprivation leads to a loss of functional connectivity in frontal brain regions. *BMC Neurosci* **2014**; 15: 88.
- Viu E, Zapata A, Capdevila J, Skolnick P, Trullas R. Glycine (B) receptor antagonists and partial agonists prevent memory deficits in inhibitory avoidance learning. *Neurobiol Learn Mem* **2000**; 74: 146-60.
- Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Res Bull* **2007**; 73: 220-30.

W

- Waltz JA, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Boone KB, Back-Madruga C, McPherson S, et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* **2004**; 18: 296-305.
- Wang L, Harms MP, Staggs JM, Xiong C, Morris JC, Csernansky JG, et al. Donepezil treatment and changes in hippocampal structure in very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2010**; 67:99-106.
- Wang X, Ding M. Relation between P300 and event-related theta-band synchronization: a single-trial analysis. *Clin Neurophysiol* **2011**; 122: 916-26.
- Watt AD, Crespi GA, Down RA, Ascher DB, Gunn A, Perez KA, et al. Do current therapeutic anti-Ab antibodies for Alzheimer's disease engage the target? *Acta Neuropathol* **2014**; 127: 803-10.
- Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK, Graham SM, Yu SY, et al. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2011**; 7: 425-35.
- Werber EA, Gandelman-Marton R, Klein C, Rabey JM. The clinical use of P300 event related potentials for the evaluation of cholinesterase inhibitors treatment in demented patients. *J Neural Transm* **2003**; 110: 659-69.
- Wesensten NJ, Crowley J, Balkin T, Kamimori G, Iwanyk E, Pearson N, et al. Effects of simulated high altitude exposure on long-latency event-related brain potentials and performance. *Aviat Space Environ Med* **1993**; 64: 30-6.
- Wesnes K, Harrison JE. The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations. *Dialogues Clin Neurosci* **2003**; 5: 77-88.
- Wesnes KA, Macher IP. Modafinil reverses the marked attentional deficits produced by acute sleep deprivation in healthy volunteers. *Eur neuropsychopharmacol* **2004**; 18: 48.
- West PJ, Marcy VR, Marino MJ, Schaffhauser H. Activation of the 5-HT (6) receptor attenuates long-term potentiation and facilitates GABAergic neurotransmission in rat hippocampus. *Neurosci* **2009**; 164: 692-701.

Wiessner C, Wiederhold KH, Tissot AC, Frey P, Danner S, Jacobson LH, et al. The second-generation active Abeta immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *J Neurosci* **2011**; 31: 9323-31.

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* **2000**; 321: 1445-1449.

Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2007**; 24: 138-45.

Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, Phul R, Lemming O, Scheltens P. Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: a 1-year randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* **2012**; 29: 459-69.

Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* **2013**; 9:1-11.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and Efficacy in Severely demented patients during Treatment with Memantine). *Int J Geriatr Psychiatr* **1999**; 14: 135-146.

Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active beta-amyloid immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol* **2012**; 8: 597-604.

Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, Seng KM. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. *Alzheimers Dement* **2008**; 4: T167

Wischik CM, Harrington CR, Storey JM. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* **2014**; 88: 529-39

Woo E, Schmitter-Edgecombe M. Aging and semantic cueing during learning and retention of verbal episodic information. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* **2009**; 16: 103-119.

Wood S, Cummings JL. Measuring Outcomes in Alzheimer's Disease Research. *Dis Manag Health Out* **1999**; 5: 1-12.

Wroolie TE, Kenna HA, Williams KE, Powers BN, Holcomb M, Lazzeroni L, et al. Cognitive effects of memantine in postmenopausal women at risk of dementia: a pilot study. *Acta Neurol Scand* **2009**; 119: 172-9.

X

Xu J, Zhao S, Zhang H, Zheng C. Decreased delta event-related synchronization in patients with early vascular dementia. *Clin EEG Neurosci* **2011**; 42: 53-58.

Y

Yamaguchi S, Hale LA, D'Esposito M, Knight RT. Rapid prefrontalhippocampal habituation to novel events. *J Neurosci* **2004**; 24: 5356-63.

Yaman M, Karakaya F, Aydin T, Mayda H, Güzel Hİ, Kayaalp D. Evaluation of the Effect of Modafinil on Cognitive Functions in Patients with Idiopathic Hypersomnia with P300. *Med Sci Monit* **2015**; 21: 1850-5.

Yan R, Vassar R. Targeting the b secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol* **2014**; 13: 319-29.

Yener GG, Güntekin B, Oniz A, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychophysiol* **2007**; 64: 46-52.

Yener GG, Güntekin B, Örken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* **2012**; 25: 3-11.

Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, Friedman L, O'Hara R, Sheikh J, et al. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology* **2002**; 59: 123-5.

Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD. The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev* **2004**; 111: 931-59.

Yoo JH, Valdovinos MG, Williams DC. Relevance of donepezil in enhancing learning and memory in special populations: a review of the literature. *J Autism Dev Disord* **2007**; 37: 1883-901.

Yordanova J, Kolev V, Polich J. P300 and alpha event-related desynchronization. *Psychophysiology* **2001**; 38: 143-52.

Yordanova J, Rosso OA, Kolev V. A transient dominance of theta event-related brain potential component characterizes stimulus processing in an auditory oddball task. *Clin Neurophysiol* **2003**; 114: 529-540.

Yordanova J, Falkenstein M, Hohnsbein J, Kolev V. Parallel systems of error processing in the brain. *Neuroimage* **2004**; 22: 590-602.

Z

Zaborszky L. Afferent connections of the forebrain cholinergic projection neurons, with special reference to monoaminergic and peptidergic fibers. *EXS* **1989**; 57: 12-32.

Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Toldi J, Vécsei L. Glutamatergic dysfunctioning in Alzheimer's disease and related therapeutic targets. *J Alzheimers Dis* **2014**; 42: 177-87.

Zaninotto AL, Bueno OF, Pradella-Hallinan M, Tufik S, Rusted J, Stough C, et al. Acute cognitive effects of donepezil in young, healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* **2009**; 24: 453-64.

Zarrindast MR, Bakhsha A, Rostami P, Shafaghi. Effects of intrahippocampal injection of GABAergic drugs on memory retention of passive avoidance learning in rats. *J Psychopharmacol* **2002**; 16: 313-19

Zarrinpar A, Callaway EM. Local connections to specific types of layer 6 neurons in the rat visual cortex. *J Neurophysiol* **2006**; 95: 1751-61.

Zhang L, Doyon WM, Clark JJ, Phillips PE, Dani JA. Controls of tonic and phasic dopamine transmission in the dorsal and ventral striatum. *Mol Pharmacol* **2009**; 76: 396-404.

Zhang X, Heng X, Li T, Li L, Yang D, Zhang X, et al. Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid-beta production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* **2011**; 24: 739-49.

Zhang F, Deshpande A, Benson C, Smith M, Eliassen J, Fu QJ. The adaptive pattern of the auditory N1 peak revealed by standardized low-resolution brain electromagnetic tomography. *Brain Res* **2011**^b; 1400: 42-52.

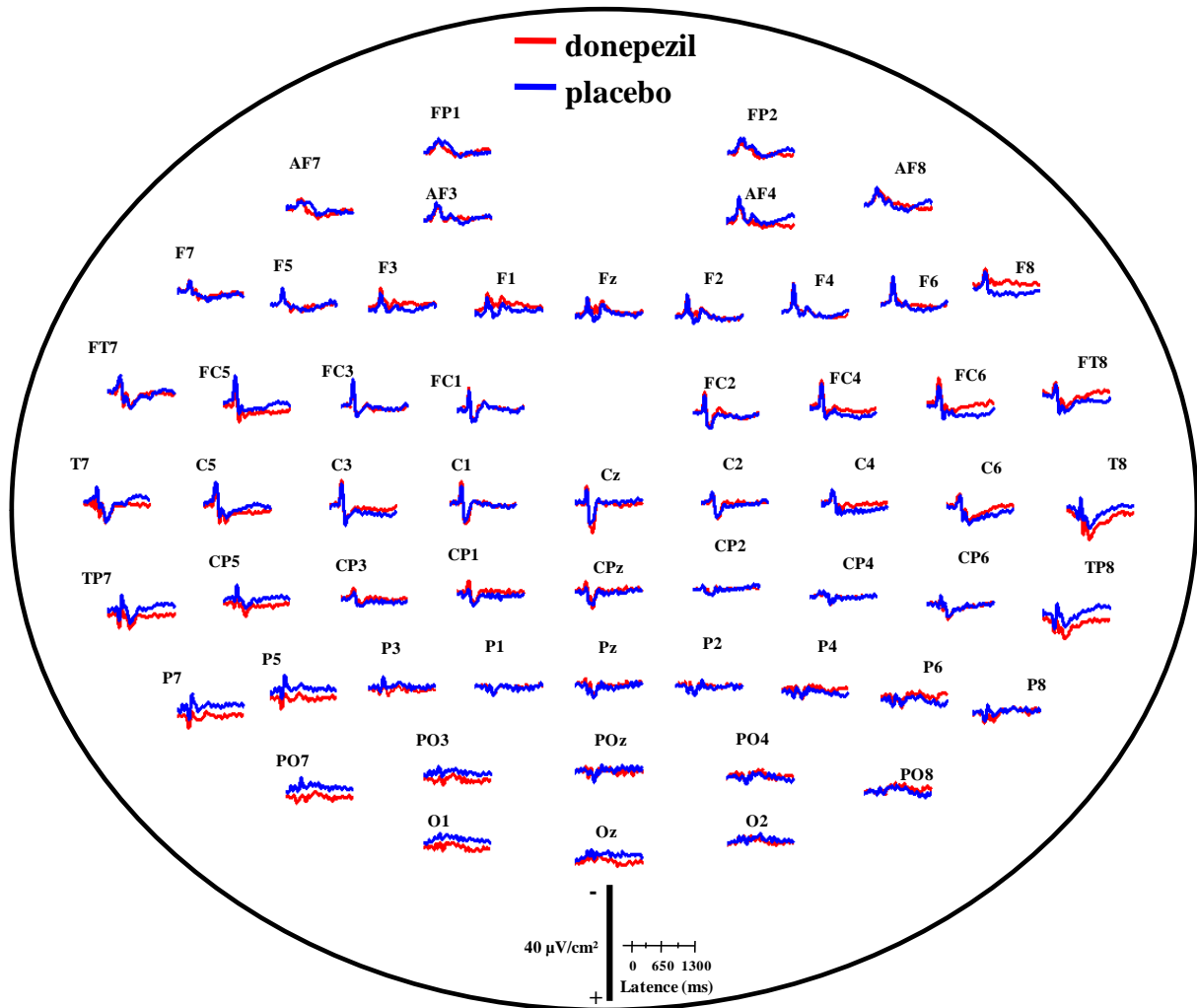
Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS, et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci* **2012**; 32: 3601-11.

Zouridakis G, Simos PG, Papanicolaou AC. Multiple bilaterally asymmetric cortical sources account for the auditory N1m component. *Brain Topogr* **1998**; 10: 183-9.

Zukerman G, Goldstein A, Babkoff H. The effect of 24-40 hours of sleep deprivation on the P300 response to auditory target stimuli. *Aviat Space Environ Med* **2007**; 78: 216-23.

ANNEXES

Annexe 1 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo



Les CSD-PECs sont représentés pour les 58 électrodes de scalp sur une période allant de -150 jusque +1300 ms par rapport à l'apparition du stimulus. La période -150 à -50 ms est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n=24$ participants).

Annexe 2 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-N100 pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo (70-140 ms)

Electrode	Condition	Latence moyenne (ms)	donepezil vs. placebo	Amplitude moyenne ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	109.25 ± 10.84	0.74 (NS)	-24.79 ± 13.49	0.43 (NS)
	placebo	109.92 ± 10.48		-23.05 ± 8.50	
Cz	donepezil	101.08 ± 12.76	0.27 (NS)	-14.72 ± 8.31	0.39 (NS)
	placebo	104.42 ± 9.44		-12.96 ± 7.33	
Pz	donepezil	94.83 ± 15.47	0.81 (NS)	-4.89 ± 8.55	0.49 (NS)
	placebo	93.83 ± 12.44		-7.28 ± 13.73	
Oz	donepezil	106.67 ± 15.19	0.82 (NS)	-9.60 ± 10.23	0.52 (NS)
	placebo	105.75 ± 13.58		-11.06 ± 7.66	

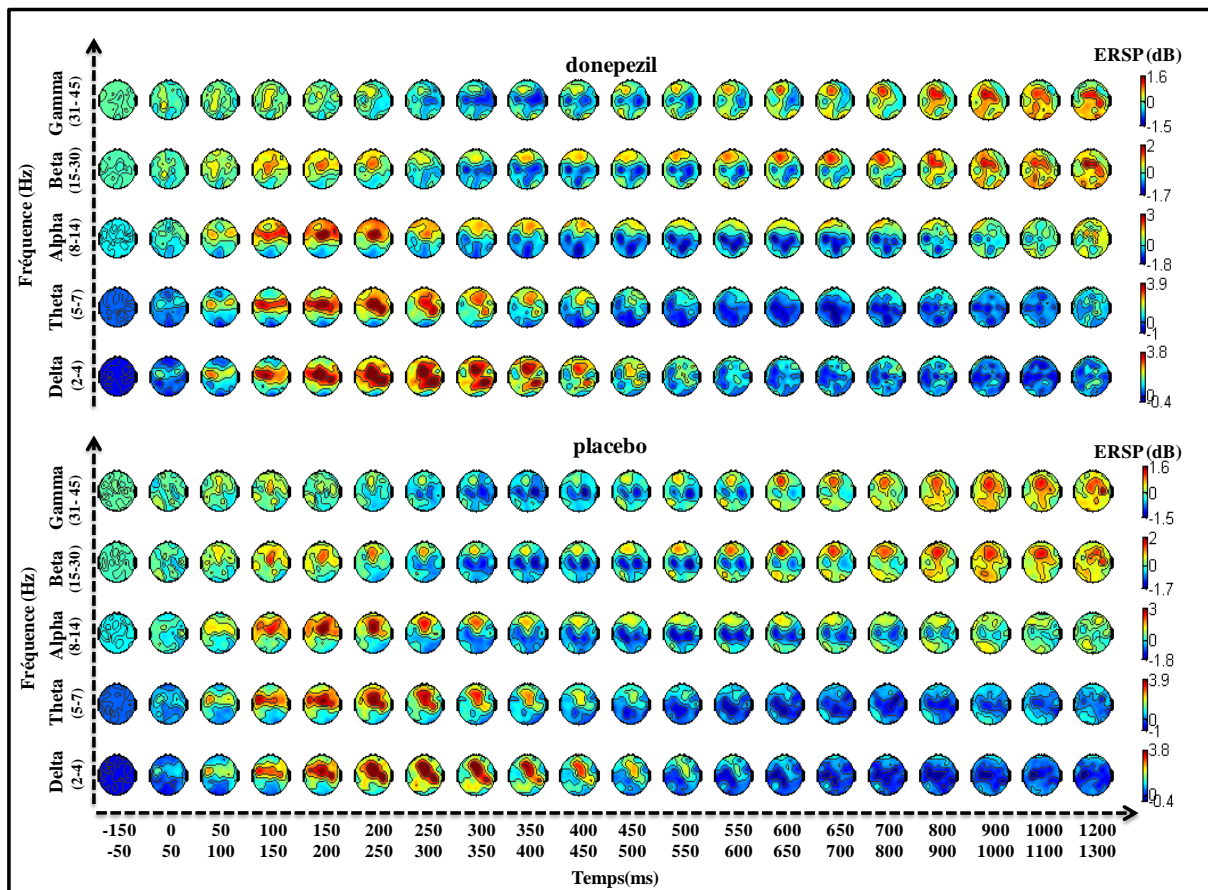
Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Student pour échantillons appariés est utilisé dans l'analyse statistique (n=24 participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$.

Annexe 3 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo (250-450 ms)

Electrode	Condition	Latence moyenne (ms)	donepezil vs. placebo	Amplitude moyenne ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	316.67 ± 55.75	0.12 (NS)	5.51 ± 5.67	0.09 (NS)
	placebo	295.14 ± 47.10		8.87 ± 7.14	
Cz	donepezil	266.38 ± 43.35	0.87 (NS)	13.90 ± 9.50	0.16 (NS)
	placebo	268.48 ± 36.49		10.92 ± 7.45	
Pz	donepezil	282.95 ± 32.38	0.80 (NS)	9.57 ± 6.34	0.68 (NS)
	placebo	285.14 ± 32.75		10.21 ± 8.03	
Oz	donepezil	333.90 ± 64.90	0.93 (NS)	4.28 ± 4.98	0.36 (NS)
	placebo	332.38 ± 60.80		5.40 ± 6.82	

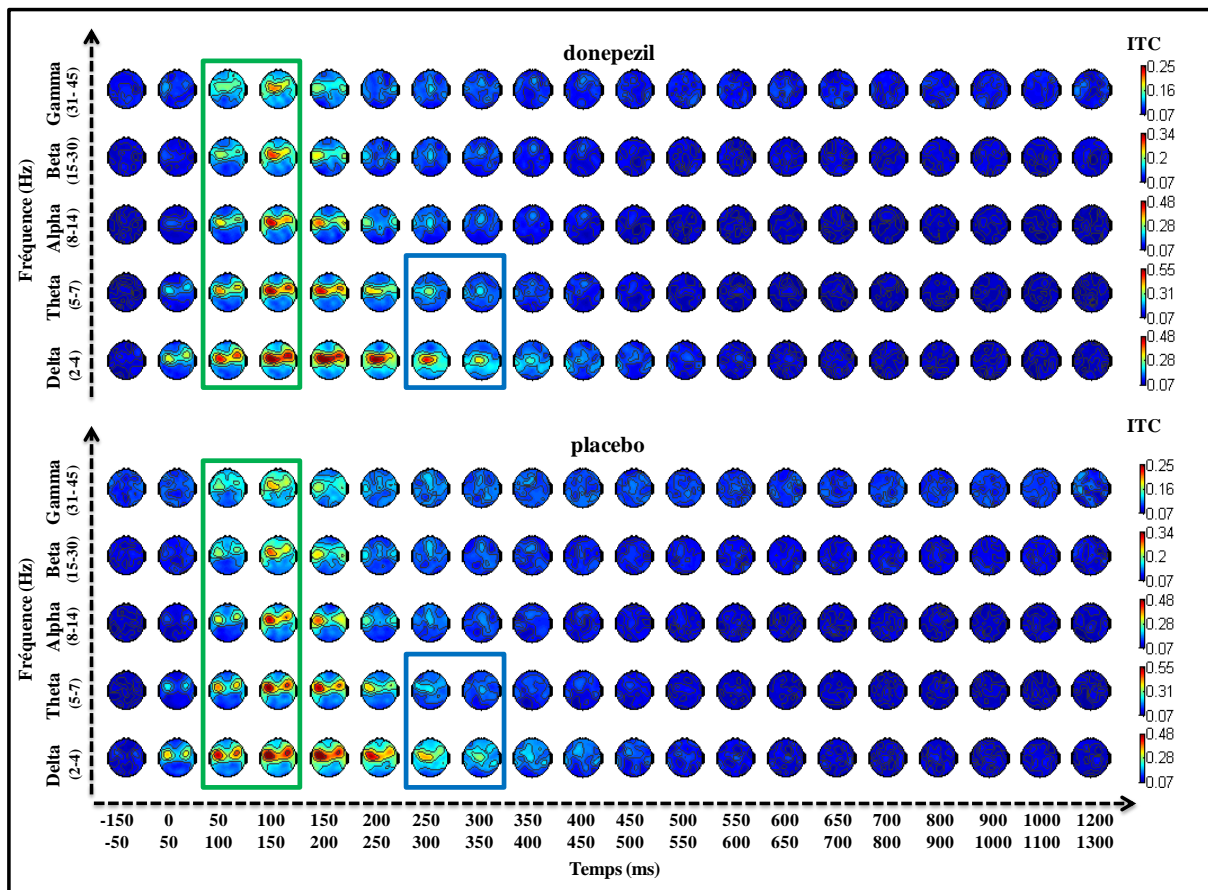
Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Student pour échantillons appariés est utilisé dans l'analyse statistique ($n=24$ participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$.

Annexe 4 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main gauche)



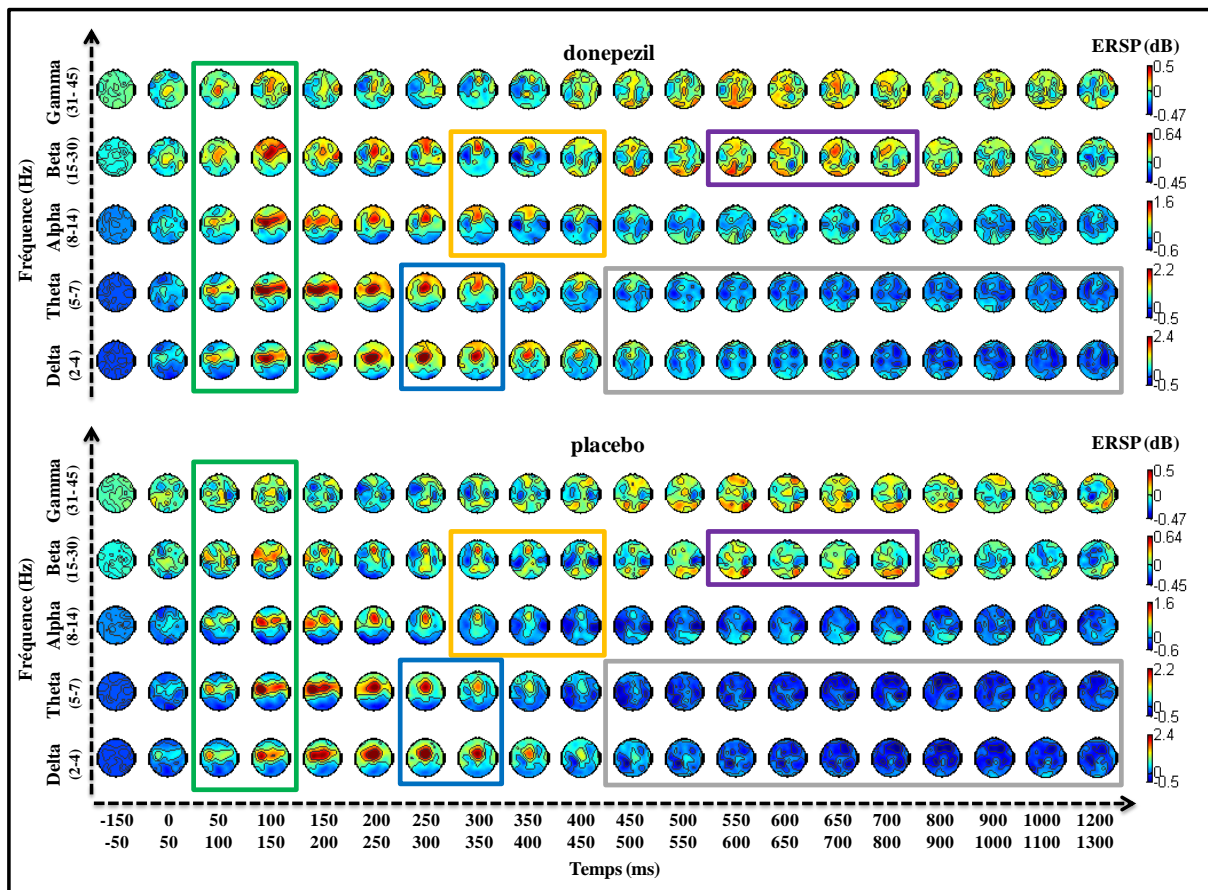
Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Par rapport à l'activité de ligne de base (pré-stimulus ; -150 à -50 ms), **une augmentation de puissance spectrale (en décibels, dB) (ERS) est représentée en rouge** et une diminution de puissance (ERD) est représentée en bleu.

Annexe 5 : Topographies de scalp ITC du stimulus fréquent



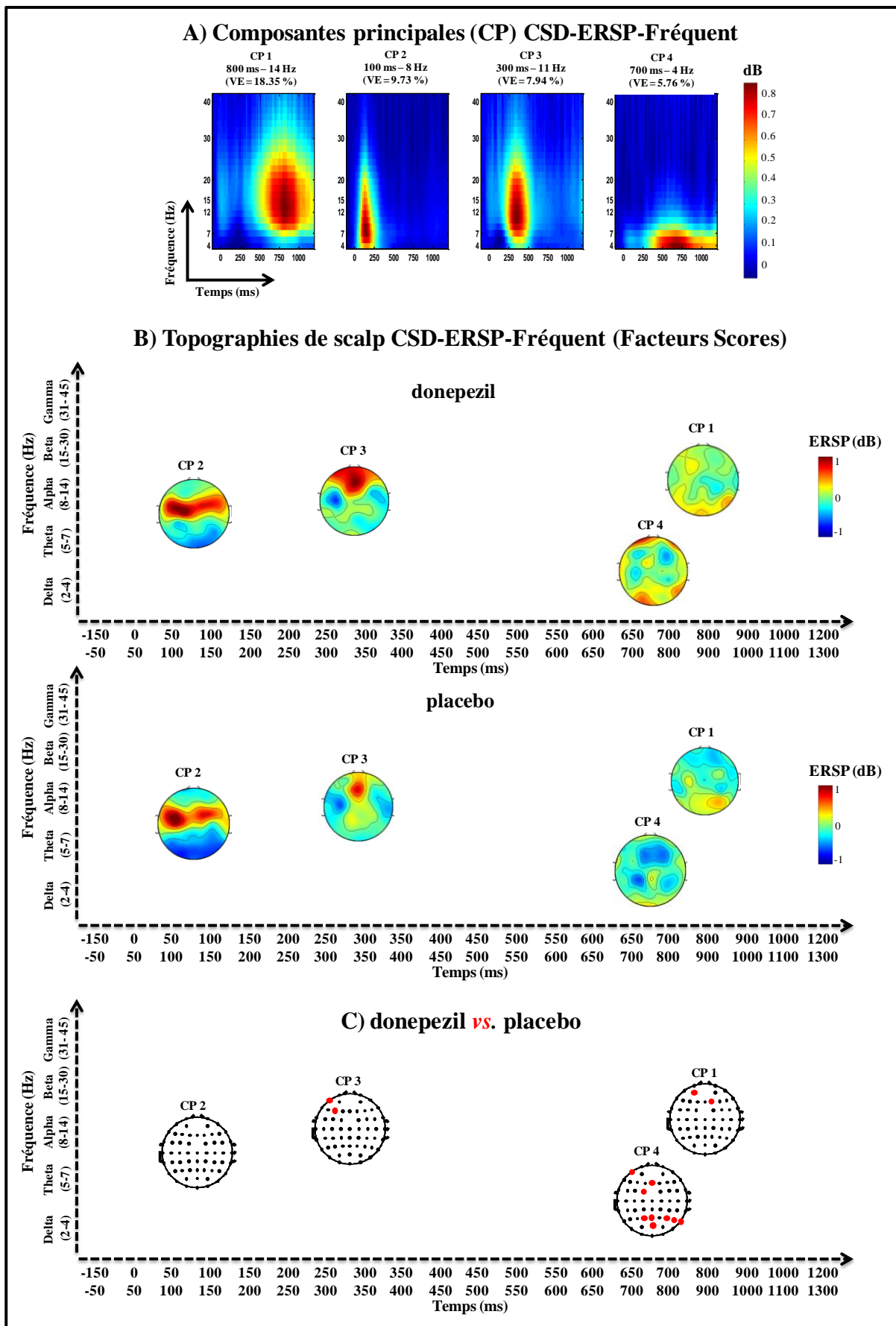
Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont exprimées de 0 (en bleu, représentant une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (en rouge, représentant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Annexe 6 : Topographies de scalp ERSP du stimulus fréquent



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Par rapport à l'activité de ligne de base (pré-stimulus ; -150 à -50 ms), *une augmentation de puissance spectrale (en décibels, dB) (ERS) est représentée en rouge* et *une diminution de puissance (ERD) est représentée en bleu*.

Annexe 7 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus fréquent

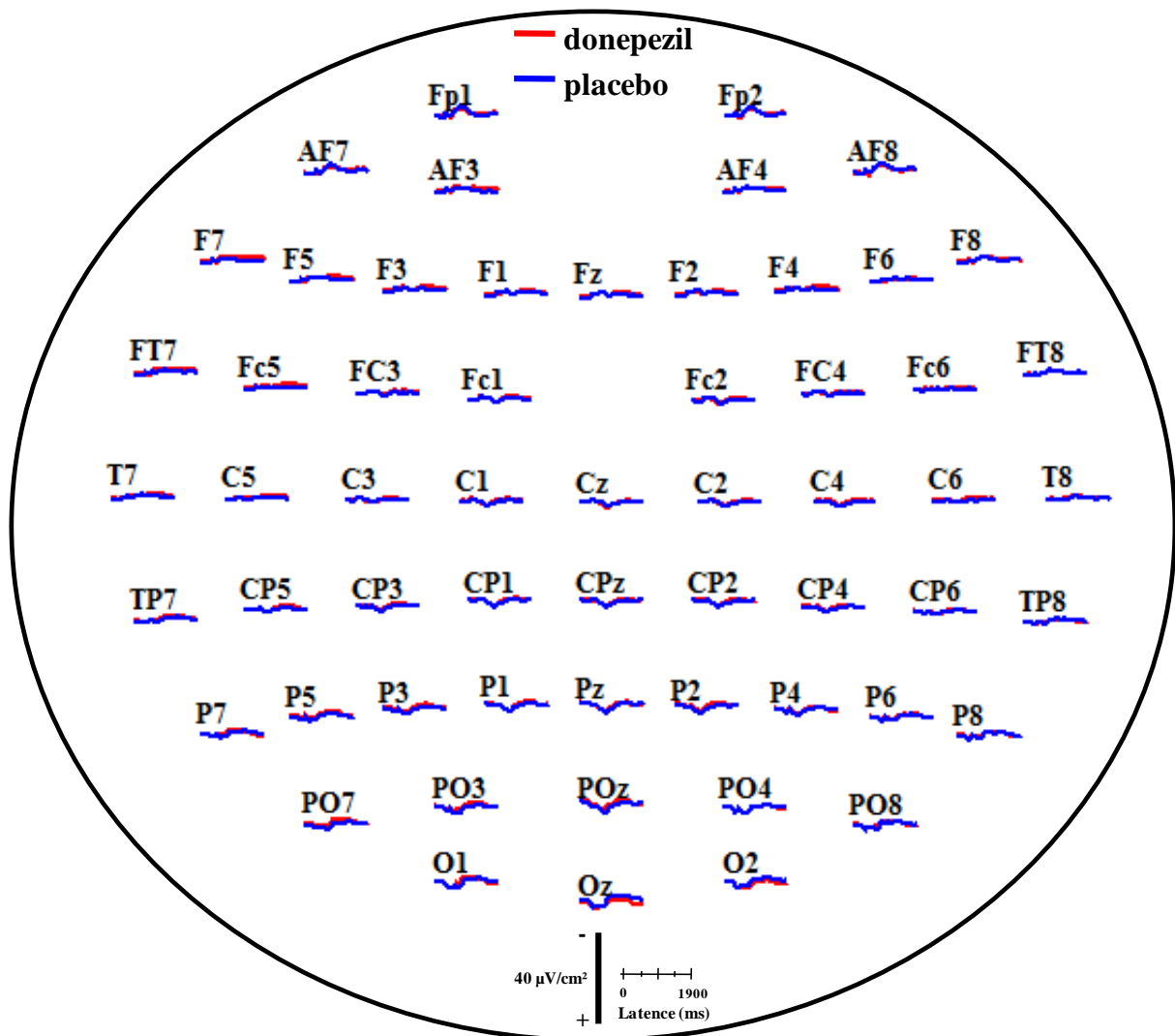


A) Les quatre cartes temps-fréquence correspondent aux quatre premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 41,78 % de la variance totale) des données CSD-ERSP pour le stimulus fréquent.

B) Pour chaque CP, les facteurs scores CSD pour les 24 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles un **ERS (en rouge)** et un **ERD (en bleu)** reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.

C) Les topographies de scalp provenant des conditions donepezil et placebo sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés. Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Annexe 8 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo



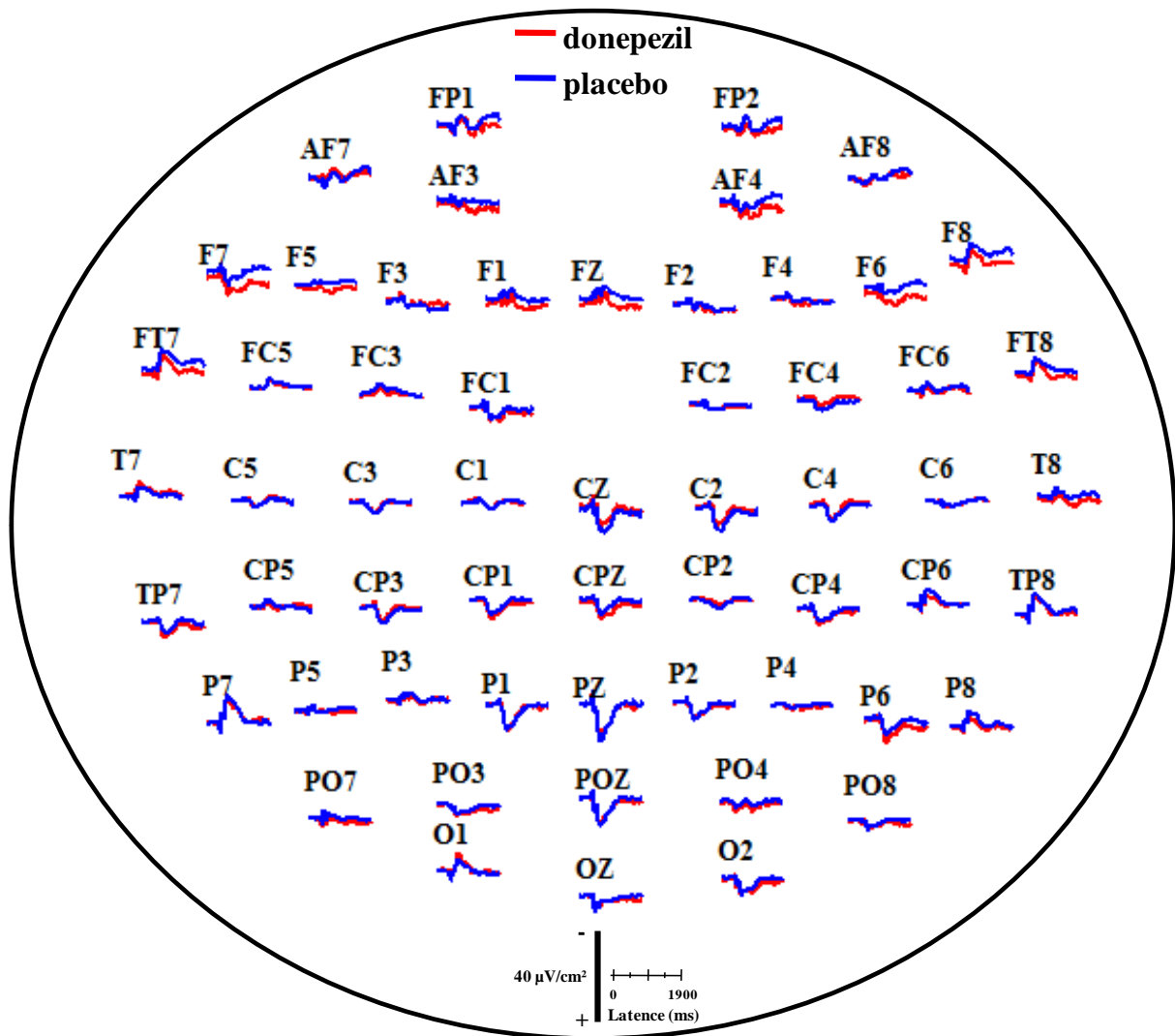
Les CSD-PECs sont représentés pour les 58 électrodes de scalp sur une période allant de -500 jusque +1900 ms par rapport à l'apparition du stimulus. Une période entre -500 et -50 ms (par rapport à l'apparition du stimulus) est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n=21$ participants).

Annexe 9 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus fréquent dans les conditions donepezil et placebo (350-600 ms)

Electrode	Condition	Latence moyenne (ms)	donepezil vs. placebo	Amplitude moyenne ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	402.36 \pm 76.51	0.11 (NS)	1.48 \pm 2.06	0.82 (NS)
	placebo	460.55 \pm 59.66		1.18 \pm 2.94	
Cz	donepezil	375.09 \pm 77.43	0.25 (NS)	5.48 \pm 2.88	0.78 (NS)
	placebo	424.00 \pm 86.12		4.98 \pm 3.62	
Pz	donepezil	332.00 \pm 56.86	0.53 (NS)	8.28 \pm 3.88	0.85 (NS)
	placebo	352.00 \pm 70.11		8.46 \pm 3.90	
Oz	donepezil	286.73 \pm 46.37	0.54 (NS)	6.62 \pm 3.98	0.99 (NS)
	Placebo	303.45 \pm 77.32		6.50 \pm 4.58	

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) est utilisé dans l'analyse statistique ($n = 21$ participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$.

Annexe 10 : Grand moyennage des CSD-PEC pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo



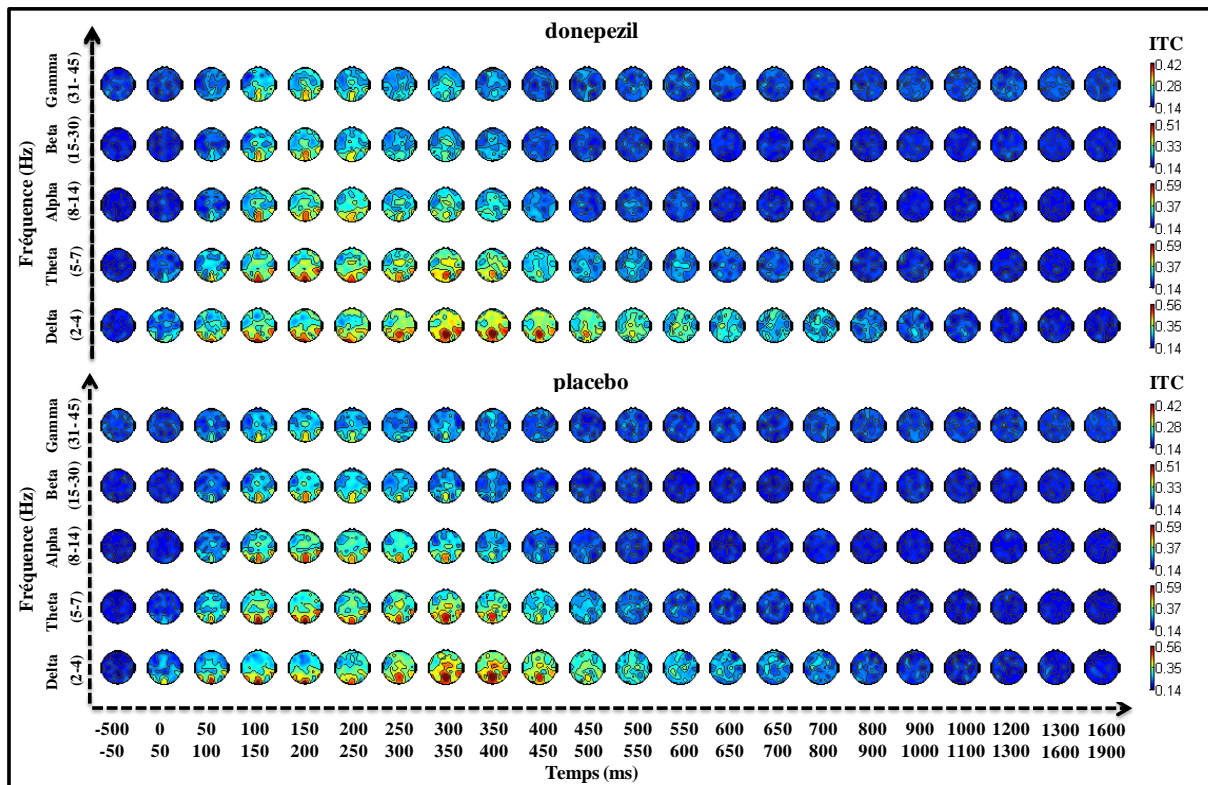
Les CSD-PECs sont représentés pour les 58 électrodes de scalp sur une période allant de -500 jusque +1900 ms par rapport à l'apparition du stimulus. Une période entre -500 et -50 ms (par rapport à l'apparition du stimulus) est utilisée comme ligne de base pré-stimulus ($n=21$ participants).

Annexe 11 : Comparaison de la latence et de l'amplitude de l'onde CSD-P300 pour le stimulus cible dans les conditions donepezil et placebo (350-600 ms)

Electrode	Condition	Latence moyenne (ms)	donepezil vs. placebo	Amplitude moyenne ($\mu\text{V}/\text{cm}^2$)	donepezil vs. placebo
Fz	donepezil	366.25 ± 71.71	0.42 (NS)	8.86 ± 7.02	0.05 (NS)
	placebo	387.63 ± 70.02		5.17 ± 7.49	
Cz	donepezil	478.75 ± 80.55	0.69 (NS)	26.66 ± 12.1	0.07 (NS)
	placebo	470.88 ± 91.32		33.79 ± 13.84	
Pz	donepezil	434.38 ± 63.97	0.97 (NS)	37.35 ± 13.73	0.40 (NS)
	placebo	433.88 ± 69.21		39.91 ± 13.20	
Oz	donepezil	357.75 ± 90.41	0.14 (NS)	17.58 ± 8.24	0.99 (NS)
	Placebo	385.38 ± 105.43		17.54 ± 9.72	

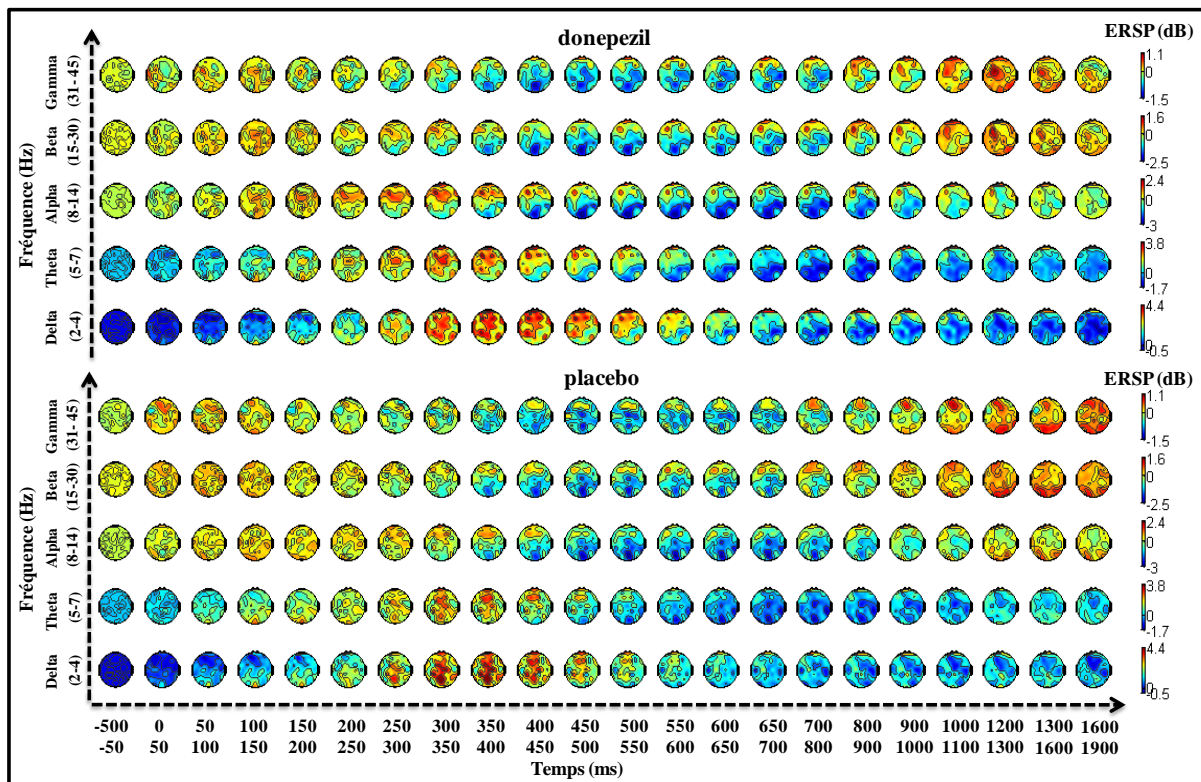
Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). Un test de Wilcoxon pour échantillons appariés (basé sur les rangs) est utilisé dans l'analyse statistique ($n = 21$ participants). NS: non-significatif à $p \leq 0,05$.

Annexe 12 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible (réponse main droite)



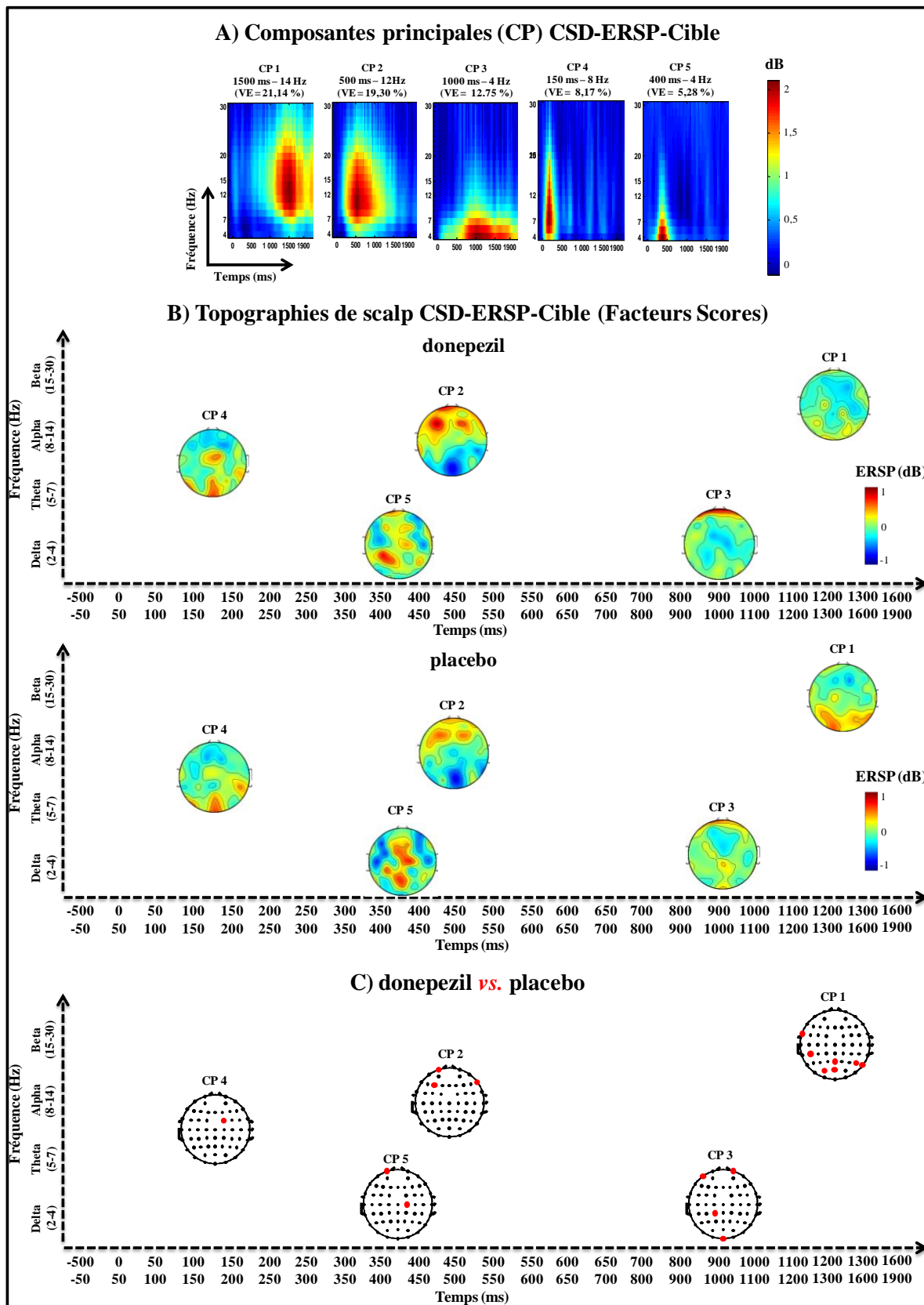
Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont exprimées de 0 (en bleu, représentant une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (en rouge, représentant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).

Annexe 13 : Topographies de scalp ERSP du stimulus cible (réponse main droite)



Chaque bande de fréquence a sa propre échelle de couleur qui est identique entre les conditions donepezil et placebo. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Par rapport à l'activité de ligne de base (pré-stimulus ; -500 à -50 ms), *une augmentation de puissance spectrale (en décibels, dB) (ERS) est représentée en rouge* et *une diminution de puissance (ERD) est représentée en bleu*.

Annexe 14 : ACP sur les résultats CSD-ERSP du stimulus cible (réponse main droite)



A) Les cinq cartes temps-fréquence correspondent aux cinq premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 66,64 % de la variance totale) des données CSD-ERSP pour le stimulus cible.

B) Pour chaque CP, les facteurs scores CSD pour les 21 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une ERS (en rouge) et une ERD (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.

C) Les topographies de scalp provenant des conditions donepezil et placebo sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test basé sur la méthode des permutations ($n = 2000$ randomisations). Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Annexe 15 : Latence de l'onde N100 (70-140 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil

Electrodes	modafinil		placebo	
	SP	AP	SP	AP
Fz	110.78 ± 12.76	106.78 ± 15.16	111.74 ± 11.97	105.22 ± 16.23
Cz	106.17 ± 15.45	106.96 ± 15.79	110.17 ± 12.97	103.65 ± 17.39
Pz	96.96 ± 15.56	106.35 ± 14.57	107.56 ± 14.95	102.87 ± 16.87
Oz	102.96 ± 15.61	103.56 ± 14.76	102.96 ± 15.85	102.09 ± 14.45

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; n = 29 participants.

Une ANOVA révèle un effet global de l'électrode (latence Fz > latence Cz > latence Pz = latence Oz) ($P = 0,0008 < 0,05$). En revanche aucun effet global de la condition (modafinil vs. placebo) ($p = 0,414 > 0,05$) et de la session (SP vs. AP) ($p = 0,571 > 0,05$), ni aucun effet d'interaction entre les différents facteurs (condition x session ($p = 0,640 > 0,05$) ; condition x électrode ($p = 0,702 > 0,05$) ; session x électrode ($p = 0,821 > 0,05$) ; condition x session x électrode ($p = 0,962 > 0,05$)) n'est mis en évidence par cette analyse de variance. Le modafinil et la PS ne semble donc n'avoir aucun effet sur la latence de l'onde N100.

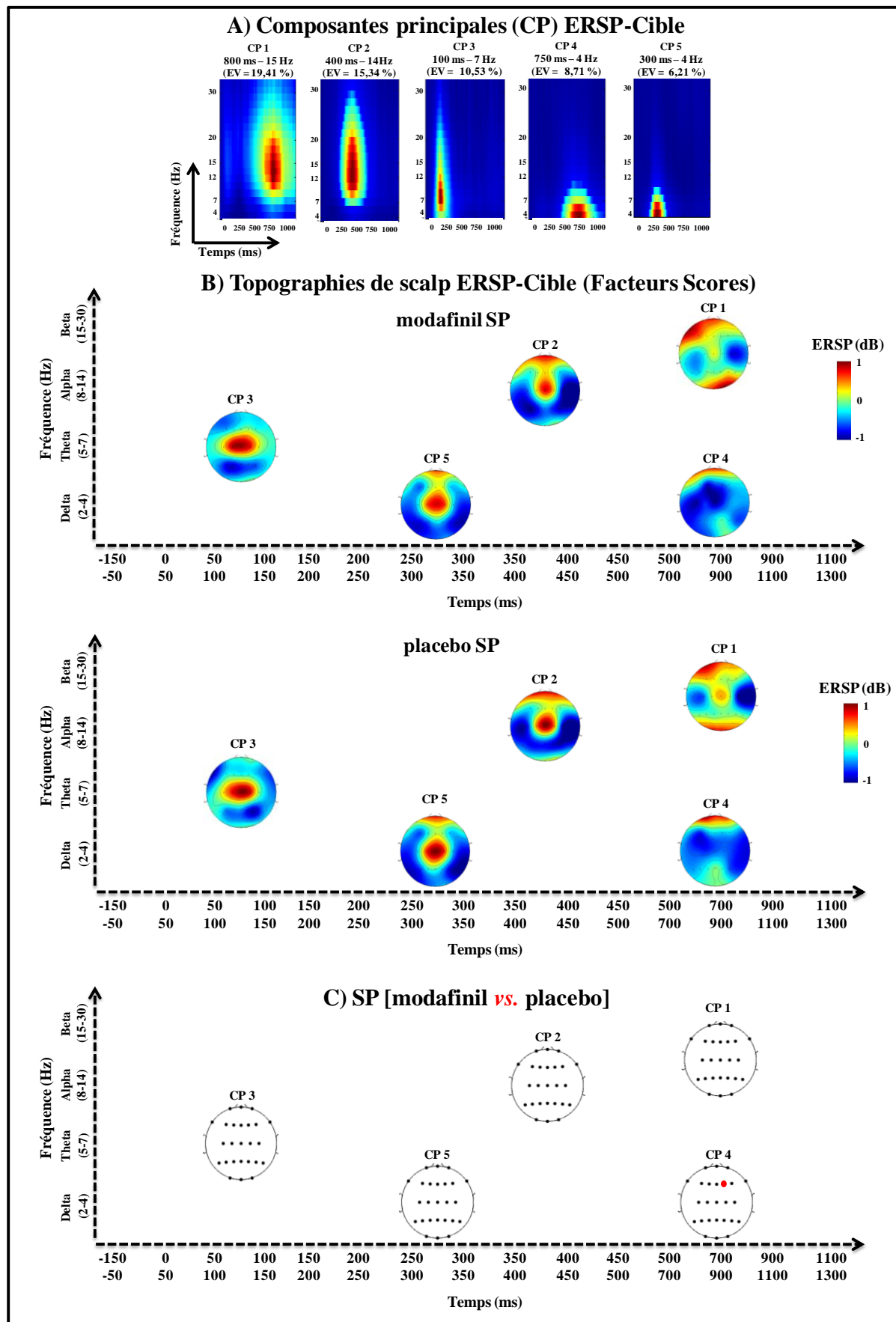
Annexe 16 : Amplitude de l'onde N100 (70-140 ms) pour le stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo avec et sans privation de sommeil

Electrodes	modafinil		placebo	
	SP	AP	SP	AP
Fz	-4.33 ± 3.21	-4.69 ± 3.55	-4.90 ± 2.94	-3.91 ± 2.67
Cz	-2.82 ± 2.05	-3.18 ± 2.73	-3.35 ± 2.38	-2.04 ± 2.60
Pz	-1.58 ± 1.77	-2.01 ± 1.49	-1.73 ± 1.12	-1.36 ± 1.48
Oz	-2.75 ± 1.92	-3.32 ± 2.84	-2.48 ± 2.66	-2.56 ± 2.70

Les données sont exprimées par la valeur moyenne et par l'écart-type (ET) issues du grand moyennage pour les électrodes de l'axe médian (Fz, Cz, Pz et Oz). SP : sans privation de sommeil ; AP : avec privation de sommeil ; n = 29 participants.

Une ANOVA révèle un effet global de l'électrode (amplitude Fz > amplitude Cz = amplitude Oz > amplitude Pz) ($P < 0,001 < 0,05$). En revanche aucun effet global de la condition (modafinil vs. placebo) ($p = 0,484 > 0,05$) et de la session (SP vs. AP) ($p = 0,689 > 0,05$), ni aucun effet d'interaction entre les différents facteurs (condition x session ($p = 0,067 > 0,05$) ; condition x électrode ($p = 0,964 > 0,05$) ; session x électrode ($p = 0,917 > 0,05$) ; condition x session x électrode ($p = 0,970 > 0,05$)) n'est mis en évidence par cette analyse de variance. Le modafinil et la PS ne semble donc n'avoir aucun effet sur l'amplitude de l'onde N100.

Annexe 17 : ACP sur les résultats ERSP du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo lors de la session sans privation de sommeil

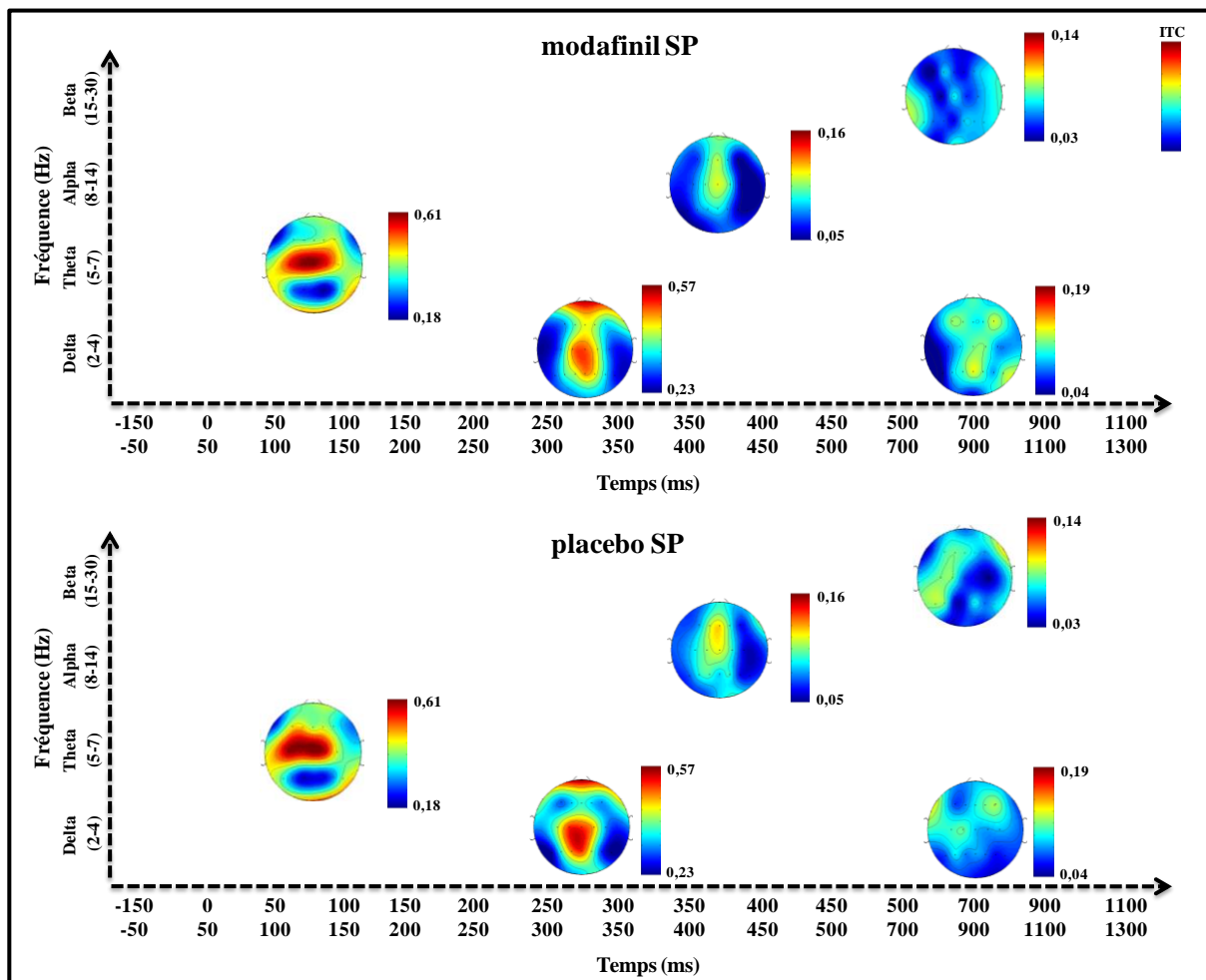


A) Les cinq cartes temps-fréquence correspondent aux cinq premières composantes principales (CPs) (encore appelées vecteurs propres : « eigenfunctions » ou « factor loadings ») représentant le plus de variance (i.e. la variance expliquée, VE : 60,20 % de la variance totale) des données ERSP pour le stimulus cible.

B) Pour chaque CP, les facteurs scores pour les 29 participants, pour chaque condition et électrode sont mis en commun. Ensuite, ces valeurs sont utilisées pour représenter des topographies de scalp dans lesquelles une **ERS** (en rouge) et une **ERD** (en bleu) reflètent respectivement un signe positif ou négatif du facteur score.

C) Les topographies de scalp provenant des conditions modafinil et placebo sans privation de sommeil (SP) sont comparées pour chaque composante au moyen d'un test de Student pour échantillons appariés. Les valeurs qui diffèrent significativement sur le plan statistique ($p < 0,05$) sont illustrées sur des topographies de scalp. Les points noirs représentent les emplacements des électrodes. Un point rouge indique une différence significative entre les deux conditions pour une électrode donnée.

Annexe 18 : Topographies de scalp ITC du stimulus cible dans les conditions modafinil et placebo lors de la session sans privation de sommeil



Dans chaque fenêtre temps-fréquence d'intérêt, les deux topographies de scalp correspondant aux conditions modafinil et placebo sans privation de sommeil (SP) ont la même échelle de couleur. Les époques de temps (en ms) sont représentées sur l'axe des abscisses et les bandes de fréquence sur l'axe des ordonnées. Les valeurs d'ITC sont classiquement exprimées de 0 (correspondant à une distribution aléatoire des phases au cours des différents essais) à 1 (correspondant une reproductibilité parfaite des phases au cours des différents essais).