



HAL
open science

Étude multimodale des processus décisionnels et métacognitifs dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs : rôle du noyau sous-thalamique antéro-médial

Audrey Kist

► **To cite this version:**

Audrey Kist. Étude multimodale des processus décisionnels et métacognitifs dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs : rôle du noyau sous-thalamique antéro-médial. Sciences cognitives. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2023. Français. NNT : 2023GRALS048 . tel-04789814

HAL Id: tel-04789814

<https://theses.hal.science/tel-04789814v1>

Submitted on 19 Nov 2024

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement

Spécialité : PCN - Sciences cognitives, psychologie et neurocognition

Unité de recherche : Grenoble Institut des Neurosciences

Étude multimodale des processus décisionnels et métacognitifs dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs : rôle du noyau sous-thalamique antéro-médial

Decision-making and metacognition multi-modal study in Obsessive Compulsive Disorder : anteromedial subthalamic nucleus implication

Présentée par :

Audrey KIST

Direction de thèse :

Mircea POLOSAN

PROFESSEUR DES UNIV. - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE
GRENOBLE ALPES

Directeur de thèse

Julien BASTIN

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION AUVERGNE-
RHONE-ALPES

Co-directeur de thèse

Nathan FAIVRE

CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS DELEGATION ALPES

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

MARIE-LAURE WELTER

PROFESSEURE DES UNIVERSITES - PRATICIENNE HOSPITALIERE, UNIVERSITE DE ROUEN
NORMANDIE

PAUL SAULEAU

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER, UNIVERSITE DE RENNES

Thèse soutenue publiquement le **17 novembre 2023**, devant le jury composé de :

MARIE-LAURE WELTER

PROFESSEURE DES UNIVERSITES - PRATICIENNE
HOSPITALIERE, UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

Rapporteure

PAUL SAULEAU

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE DE RENNES

Rapporteur

VINCENT DE GARDELLE

CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS ILE-DE-FRANCE MEUDON

Examineur

BRIGITTE PIALLAT

MAITRESSE DE CONFERENCES HDR, UNIVERSITE GRENOBLE
ALPES

Examinatrice

Mircea POLOSAN

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Directeur de thèse

CHRISTOPHER MOULIN

PROFESSEURE DES UNIVERSITES, UNIVERSITE GRENOBLE
ALPES

Président



Invités :

NATHAN FAIVRE

CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS DELEGATION ALPES

JULIEN BASTIN

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION AUVERGNE-RHONE-ALPES

Résumé

Que se passe-t-il dans notre cerveau lorsque nous prenons une décision ? Qu'il s'agisse de détecter la présence ou non d'un danger dans notre champ de vision (décision perceptuelle), ou de choisir un appartement en fonction de nos besoins (décision multi-attributs), une hypothèse explicative est que nos choix se basent notamment sur des informations que nous collectons dans notre environnement et que nous accumulons. Lorsque cette information accumulée est jugée suffisante et atteint un seuil, qui peut être modulé par exemple par notre état émotionnel, alors nous sommes en mesure de prendre une décision, dont nous pouvons évaluer la qualité en émettant un jugement de confiance. Alors que le rôle du cortex dans la prise de décision est abondamment documenté, il n'en est pas de même pour les structures sous-corticales, et en particulier pour le noyau sous-thalamique (NST). Pourtant, différents indices montrent que ce noyau semble jouer un rôle modulateur du seuil de décision et de l'humeur. L'objet de cette thèse est de documenter cet éventuel rôle.

Nous avons pris l'opportunité d'un essai clinique de stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sous-thalamique antéro-médial (NSTam) dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) pour réaliser quatre études expérimentales. Les deux premières études portent sur la décision perceptuelle. Dans l'étude 1, grâce à des enregistrements en potentiels de champs locaux (LFP) chez huit patients avec TOC, nous montrons que l'activité oscillatoire du NST dans les bandes alpha et bêta est en lien avec les rapports de détection et de confiance. L'étude 2 en électroencéphalographie (EEG) chez des participants avec TOC avec ou sans stimulation du NST montre que la stimulation préserve les rapports de détection et de confiance et met en évidence un déficit métacognitif chez les patients. Les deux études suivantes portent sur la décision multi-attributs. Les LFP collectés chez dix participants avec TOC dans l'étude 3 nous apprennent que les oscillations theta du NSTam reflètent les attributs du choix, les rapports d'humeur, et le résultat du choix (outcome), mais pas les jugements de confiance. L'étude 4, comportementale, chez des participants avec TOC avec ou sans stimulation du NSTav montre que la stimulation module la décision multi-attributs, les jugements de confiance, ainsi que l'humeur.

L'ensemble de ces travaux nous renseigne sur l'implication du NST dans les processus décisionnels et métacognitifs. Ils complètent les connaissances portant sur cette structure, en portant sur un territoire du NST peu exploré jusqu'à présent, la partie antéromédiale relative aux processus associatifs et limbiques.

Abstract

What happens in our brain when we decide? Whether it is detecting the presence or absence of danger in our field of vision (perceptual decision), or choosing an apartment based on our needs (multi-attribute decision), one explanatory hypothesis is that our choices are based on information we gather from our environment and accumulate. When this accumulated information is deemed sufficient and reaches a threshold, which can be modulated, for example, by our emotional state, then we are able to commit to a decision, the quality of which we can evaluate by issuing a confidence judgment. While the role of the cortex in decision-making is well-documented, the same cannot be said for subcortical structures, particularly the subthalamic nucleus (STN). However, various clues suggest that this nucleus may play a modulatory role in the decision threshold and mood. The purpose of this thesis is to document this potential role.

We took advantage of a clinical trial of deep brain stimulation (DBS) of the anteromedial subthalamic nucleus (amSTN) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) to conduct four experimental studies. The first two studies focus on perceptual decision-making. In Study 1, through local field potential (LFP) recordings in eight patients with OCD, we show that oscillatory activity in the amSTN in the alpha and beta bands is linked to detection and confidence reports. Study 2, using EEG in participants with OCD with or without STN stimulation, demonstrates that stimulation preserves detection and confidence reports and reveals a metacognitive deficit in patients. The following two studies concern multi-attribute decision-making. LFPs collected from ten participants with OCD in Study 3 teach us that theta oscillations in the amSTN reflect choice attributes, mood reports, and choice outcomes but not confidence judgments. Study 4, a behavioral study in participants with OCD with or without amSTN stimulation, shows that stimulation modulates multi-attribute decision-making, confidence judgments, and mood.

All of these studies provide insights into the involvement of the STN in decision-making and metacognitive processes. They expand our understanding of this structure by exploring a relatively uncharted territory within the amSTN, which is associated with associative and limbic processes.

Remerciements

Merci à Nathan Faivre pour la qualité impeccable de son encadrement scientifique, pour sa rigueur intellectuelle, son exigence, sa précision : ce fut une chance de réaliser cette thèse avec toi. Merci à Julien Bastin, embarqué dans l'encadrement de cette thèse sans l'avoir tout-à-fait prévu : tu as toujours cherché des terrains d'entente, malgré nos styles de communication quelque peu divergents. J'ai une immense gratitude envers le Pr Mircea Polosan : en dépit de ton emploi du temps de ministre, tu as toujours veillé à être disponible pour répondre à mes sollicitations. Comment fais-tu pour rester aussi humain ? Enfin, je souhaite remercier chaleureusement Michael Pereira : tu as également joué un rôle de premier plan dans l'encadrement scientifique et technique de ce travail. Ce fut une immense joie que de passer ces trois années à apprendre auprès de vous, sur des sujets passionnants et qui continueront à nourrir mes interrogations pendant de nombreuses années. Merci de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail, pour votre écoute, et pour votre bienveillance.

Un grand merci aux Pr Paul Sauleau et Pre Marie-Laure Welter qui ont accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Merci également à Vincent de Gardelle et à Brigitte Piallat d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci enfin à Vincent de Gardelle ainsi qu'au Pr Alexandre Eusebio d'avoir fait partie de mon Comité de Suivi Individuel, pour leurs conseils et pour leur expertise.

Merci au Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation d'avoir rendu ce travail possible grâce à la bourse doctorale.

Merci à toutes les personnes qui se sont portées volontaires pour ces expériences. Merci également à toutes celles et ceux qui m'ont aidée dans cette collecte de données mouvementée : Ramla Msheik, Dorian Goueytès, Martin Rouy, François Stockart au LPNC, Margaux Pourady (meilleure stagiaire du monde), Elodie Blouzard, Maëva Laquitaine au GIN, Arnaud Pouchon au CHU. Merci à Mathilde Bertrand, à Arnaud Pautrat, et à Childeric Dézier, pour les échanges de bibliographie. Merci à Romane Cecchi et à Clarissa Baratin pour votre support sur le code et l'analyse des données. Merci à Juliette Lenouvel et à Stéphanie Chouteau d'avoir pesté et ronchonné avec moi, et aussi d'avoir partagé les bons moments. Merci aux Dres Wandel et Berthelot, ainsi qu'à Lucie Cormons.

Merci à mes parents : Maman, Papa, Béa, vous êtes des modèles et vos encouragements me poussent à aller toujours plus loin. Merci également à Dominique et Francis, pour votre indéfectible soutien. Mes petits poupinous Diane et Basile : je vous aime. Continuez toujours à apprendre.

Romain – je n'aurais pas assez d'une thèse pour te remercier de tout le soutien que tu m'apportes dans mes projets hasardeux, notamment celui de retourner sur les bancs de la fac... et maintenant, on a (à nouveau) une vie à vivre !

Aide à la rédaction

Le modèle de langage ChatGPT a été utilisé ponctuellement comme aide à la rédaction : pour traduire du texte du français vers l'anglais ou de l'anglais vers le français, et pour raccourcir ou reformuler certains paragraphes afin d'en faciliter la lecture. Toutes les propositions de l'outil ont été vérifiées et corrigées par l'auteure. Le modèle de langage ChatGPT n'a PAS été utilisé ni pour réaliser une recherche bibliographique, ni pour traiter les données, ni pour générer d'interprétation des résultats. Il n'a pas été utilisé dans les chapitres expérimentaux.

Ce faisant, nous avons adopté les recommandations de la maison de publication Elsevier :

"Lorsque les auteurs utilisent l'IA et les technologies assistées par l'IA dans le processus d'écriture, ces technologies ne devraient être utilisées que pour améliorer la lisibilité et la langue de l'œuvre, et non pour remplacer des tâches essentielles de l'auteur telles que la production d'observations scientifiques, pédagogiques ou médicales, la formulation de conclusions scientifiques ou la fourniture de recommandations cliniques. L'application de la technologie doit être effectuée sous la supervision et le contrôle humains, et tout le travail doit être examiné et édité avec soin, car l'IA peut générer des résultats qui semblent autoritaires mais qui peuvent être incorrects, incomplets ou biaisés. Les auteurs sont finalement responsables et redevables du contenu de l'œuvre." (The Use of AI and AI-Assisted Technologies in Writing for Elsevier, s. d.)

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Remerciements.....	3
Liste des articles.....	9
Acronymes et abréviations.....	11
Introduction	13
Partie I. Cadre théorique	15
1 Différents processus décisionnels.....	15
1.1 La prise de décision perceptuelle.....	15
1.2 Prise de décision multi-attributs basée sur la valeur.....	23
1.3 Processus de 2 nd ordre : métacognition et jugement confiance.....	33
1.4 Le continuum des processus de décision.....	39
2 Les Troubles Obsessionnels Compulsifs.....	41
2.1 Description clinique.....	41
2.2 Epidémiologie.....	43
2.3 Etiologie.....	44
2.4 Cognition et comportement.....	45
2.5 Physiopathologie : hyperactivité et hyperconnectivité du NST.....	51
2.6 Le continuum thérapeutique.....	53
3 Le Noyau Sous-Thalamique.....	57
3.1 Une structure des ganglions de la base, au cœur des boucles thalamo-cortico-sous-corticales.....	57
3.2 La stimulation du NST, une thérapie prometteuse.....	61
3.3 La stimulation du NST dans le TOC.....	67
3.4 Ce que l'on sait du NST dans les processus décisionnels.....	72
4 Problématique et hypothèses.....	78
Partie II. Études expérimentales	79
5 Synthèse des contributions expérimentales.....	80
Etude 2 – Décision perceptuelle – Effets de la stimulation du NST	81
6 Subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder preserves visual detection and associated confidence.....	82
6.1 Abstract.....	82
6.2 Introduction.....	83

6.3	Materials and methods	84
6.4	Results	90
6.5	Discussion.....	94
6.6	Conclusion.....	95
6.7	Contributions	95
6.8	Funding.....	95
6.9	Conflict of interest.....	96
6.10	Supplementary information.....	96
Etude 3 – Décision multi-attributs – Potentiels de champs locaux du NST		109
7	Subthalamic theta (5-10 Hz) activity is associated with multi-attribute valuation and outcome processes.....	110
7.1	Abstract.....	110
7.2	Introduction.....	111
7.3	Materials and methods	113
7.4	Results	116
7.5	Discussion.....	122
7.6	Conclusion.....	125
7.7	Supplementary information.....	126
Etude 4 – Décision multi-attributs – Effets de la stimulation du NST		130
8	STN Stimulation normalizes multi-attribute decision and confidence in participants with Obsessive-Compulsive Disorder.....	131
8.1	Abstract.....	131
8.2	Introduction.....	132
8.3	Materials and methods	133
8.4	Results	139
8.5	Discussion.....	148
8.6	Conclusion.....	151
8.7	Supplementary information.....	151
Partie III. Discussion scientifique.....		164
9	Synthèse des résultats	165
10	Ce que nous avons appris sur les processus décisionnels.....	166
10.1	Sur la décision perceptuelle	166
10.2	Sur la prise de décision basée sur la valeur multi-attributs	170
10.3	Sur les rapports de confiance.....	173

10.4	Sur l'état affectif et les rapports d'humeur instantanés	177
11	Ce que nous avons appris sur les troubles obsessionnels compulsifs.....	179
11.1	Caractérisation comportementale du TOC.....	180
11.2	Effets cliniques de la stimulation du NST	189
12	Limitations	191
12.1	Nombre de participants à l'étude	191
12.2	Participants avec TOC sévères et résistants.....	192
12.3	Durée du wash-out	192
12.4	Localisation exacte des volumes enregistrés et stimulés	193
12.5	Paramètres de stimulation hétérogènes entre les participants.....	194
12.6	Contrôle de la variable fatigue	194
	Conclusion	197
	Références	199
	Annexes	237
13	Liste des figures.....	237
14	Liste des tableaux	239
15	Liste des équations.....	240
	Etude 1 – Décision perceptuelle – Potentiels de champs locaux du NST	241
16	Intermittent beta bursts in the STN are modulated by stimulus detection and associated confidence	242
16.1	Abstract.....	242
16.2	Introduction.....	242
16.3	Materials and methods	244
16.4	Preliminary results	248
16.5	Elements of discussion	250
16.6	Supplementary information.....	251
17	Effets Cognitifs de la Stimulation Cérébrale Profonde dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs.....	253
17.1	Elements de contexte : description clinique, aspects épidémiologiques et étiologiques 253	
17.2	Physiopathologie : hyperactivité et hyperconnectivité du NST	262
17.3	Le continuum thérapeutique	265
17.4	Stimulation cérébrale profonde pour les TOC : indications, principes, réglages	267
17.5	Effets de la stimulation du NST dans le TOC	271
18	Préenregistrement de l'étude 2.....	275



Accumulation d'évidence dans les processus décisionnels et métacognitifs.

Liste des articles

Ce travail de thèse se base sur les articles de recherche suivants, qui constituent les chapitres expérimentaux de la thèse :

Subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder preserves visual detection and associated confidence

*Audrey Kist^{*1}, Michael Pereira*, Stéphan Chabardès, Arnaud Pouchon, Ramla Msheik, Dorian Goueytes Julien Bastin, Nathan Faivre**, Mircea Polosan***

IN PREPARATION

Subthalamic theta (5-10 hz) activity is associated with multi-attribute valuation and outcome processes

Audrey Kist, Margaux Ponrady*, Stéphan Chabardès, Nathan Faivre, Julien Bastin**, Mircea Polosan***

IN PREPARATION

Subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder normalizes multi-attribute decision and confidence

*Audrey Kist, Elodie Blouzard, Stéphan Chabardès, Arnaud Pouchon, Nathan Faivre, Julien Bastin**, Mircea Polosan***

IN PREPARATION

¹ * et **: contributions égales des auteurs.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Il est prévu un quatrième article, dont les résultats préliminaires sont mentionnés dans la discussion et joints en annexe :

Intermittent beta bursts in the subthalamic nucleus are modulated by stimulus detection and associated confidence

*Michael Pereira, Audrey Kist, Stéphan Chabardès, Julien Bastin, Nathan Fairre**, Mircea Polosan***

IN PREPARATION

Enfin, un chapitre d'ouvrage est issu de la recherche bibliographique de cette thèse. Il est disponible en annexe également.

Effets cliniques, cognitifs et émotionnels de la stimulation du noyau sous-thalamique dans les Troubles Obsessionnels Compulsifs

Audrey Kist, Mircea Polosan

In : La stimulation cérébrale interne en psychiatrie : stimulation cérébrale profonde et stimulation du nerf vague

IN PREPARATION | CONGRES DE PSYCHIATRIE ET DE NEUROLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE, PRESSES UNIVERSITAIRES FRANÇOIS-RABELAIS

Acronymes et abréviations

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

ALIC : anterior limb of the internal capsule

amSTN : anteromedial subthalamic nucleus
– noyau sous-thalamique antéromédial

BAI : Beck Anxiety Inventory – inventaire
d’anxiété de Beck

BDI-FS : Beck Depression Inventory Fast
Screen – inventaire de depression de Beck –
version courte

BF : Bayes Factor – facteur de Bayes

BNST : bed nucleus of the stria terminalis
– noyau du lit de la strie terminale

BOLD : blood-oxygen-level dependent -
dépendant du niveau d'oxygène sanguin

CERGA : Comité d’Ethique de la
Recherche Grenoble Alpes

CHUGA : CHU Grenoble Alpes

CI : confidence Interval – intervalle de
confiance

CNC : corrélats neuronaux de la conscience

CPP (1) : centro-parietal positivity –
positivité centro-pariétale

CPP (2) : Comité de Protection des
Personnes

CR : correct rejection – rejet correct

CTSC : (boucles) cortico- thalamo-sous-
corticales

DBS : deep brain stimulation – stimulation
cérébrale profonde

DDM : drift diffusion model – modèle de
dérive-diffusion

dIPFC : dorsolateral prefrontal cortex –
cortex préfrontal dorsolatéral

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual
of Mental Disorders 5 - Manuel diagnostique
et statistique des troubles mentaux 5e édition

dSTN : dorsal subthalamic nucleus – noyau
sous-thalamique dorsal

EEG : électroencéphalographie

EMDR : Eye Movement Desensitization
and Reprocessing - désensibilisation et
Retraitement par les Mouvements Oculaires

ERP : event-related potential – potentiel
évoqué

FA : false alarm – fausse alarme

FDR : false discovery rate – taux de faux
positifs

FFA : fusiform face area – aire fusiforme
des visages

GAF : Global Assessment of Functioning
– évaluation globale du fonctionnement

GIN : Grenoble Institut Neurosciences

GPe : globus pallidus externe

GPI : globus pallidus interne

HAS : Haute autorité de Santé

IC : independent component – composante
indépendante

ICA : independent components analysis –
analyse en composantes indépendantes

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

KSS : Karolinska Sleepiness Scale - échelle de Somnolence du Karolinska

LFP : local field potentials – potentiels de champs locaux

LPNC : Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – échelle de cotation de la dépression Montgomery-Asberg

MFB : Medial forebrain bundle

MP : maladie de Parkinson

NST : noyau sous-thalamique

NSTam : noyau sous-thalamique antéro-médial

OCD : obsessive compulsive disorder – trouble obsessionnel compulsif

PPA : parahippocampal place area – zone parahippocampique des scènes environnementales

RDK : Random Dot Kinetogram

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation – stimulation transcrânienne magnétique répétitive

SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (COVID 19)

SCP : stimulation cérébrale profonde

SDS : Sheehan Disability Scale

SDT : Signal detection theory – théorie de detection du signal

SNpc : Substantia nigra pars compacta

SNr : Substantia nigra reticulata

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TEP : tomographie par émission de positons

TMS : transcranial magnetic stimulation – stimulation magnétique transcrânienne

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

VC/VS : ventral capsule/ventral striatum – striatum ventral / capsule ventrale

VIM : nucleus ventralis intermedius

Y-BOCS C : Y-BOCS Control item

Y-BOCS R : Y-BOCS Resistance item

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Introduction

Que se passe-t-il dans notre cerveau lorsque nous prenons une décision ? Qu'il s'agisse de catégoriser une perception brève (décision perceptuelle), ou de choisir en fonction de multiples attributs (décision basée sur la valeur subjective), une hypothèse explicative est que nos choix se basent notamment sur des informations que nous collectons dans notre environnement, selon un processus d'accumulation de preuves, ou, par anglicisme, accumulation d'évidence. Lorsque l'évidence accumulée atteint un seuil, qui peut être modulé par notre état interne, alors nous sommes en mesure de prendre une décision, dont nous pouvons évaluer la qualité en émettant un jugement de confiance. Alors que le rôle du cortex dans la prise de décision est abondamment documenté, il n'en est pas de même pour les structures sous-corticales, et en particulier pour le noyau sous-thalamique (NST). Pourtant, différents indices montrent que ce noyau des ganglions de la base, connu pour son rôle dans les fonctions motrices et dans l'inhibition de l'action, semble également jouer un rôle modulateur du seuil de décision dans l'accumulation d'évidence. L'objet de cette thèse est de documenter cet éventuel rôle.

Mais comment accéder à cette structure profonde ? Nous nous appuyons ici sur l'opportunité d'un essai clinique concernant une cohorte de patients atteints de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC). Cette maladie psychiatrique, qui concerne 1 à 3 % de la population mondiale, est caractérisée notamment par des difficultés de prise de décision et des anomalies de la confiance, ce qui lui a fait porter le nom auprès du grand public de « maladie du doute ». Du point de vue de la neuroanatomie fonctionnelle, on constate chez ces patients une hyperactivité et une hyperconnectivité du NST. La stimulation électrique chronique de ce noyau constitue une thérapie prometteuse, mais ses effets mécanistiques restent à caractériser. Cette thérapie, appelée plus précisément stimulation cérébrale profonde (SCP), consiste à insérer des électrodes permettant d'appliquer un courant électrique de haute fréquence. Cela permet de moduler l'activité électrique de la cible et du réseau dans lequel elle s'inscrit. En contexte post-opératoire et avant la mise en fonctionnement chronique de la stimulation, la collecte de potentiels de champs locaux grâce aux électrodes implantées dans le NST permet d'avoir une approche corrélacionnelle de l'activité du NST pendant la prise de décision et le jugement de confiance. De plus, comparer les réponses comportementales et EEG de participants contrôles et de participants avec TOC, dans des tâches de décision avec jugement de confiance, dans des situations avec ou sans stimulation du NST, permet de déterminer si l'activité du NST joue un rôle causal dans la prise de décision.

Ce rapport se divisera en trois grandes parties classiques : le cadre théorique, la contribution expérimentale, et la discussion scientifique. Dans la partie théorique, je présenterai d'abord les processus décisionnels que sont la décision perceptuelle de détection, la décision multi-attributs

basée sur la valeur, et les jugements de confiance associés. Ensuite, j'introduirai les TOC, en mettant en évidence la physiopathologie de la maladie notamment au niveau du NST, et en lien avec les symptômes concernant la décision et la confiance. Cela conduira à faire un focus sur le NST, ses fonctions, territoires et connexions, et l'opportunité que constitue la recherche clinique en stimulation cérébrale profonde pour le traitement du TOC. Je conclurai en faisant le point sur l'ensemble des connaissances disponibles sur le NST dans les processus décisionnels et métacognitifs qui nous intéressent, obtenues grâce aux recherches cliniques en SCP pour le traitement des maladies psychiatriques et neurologiques, mais aussi grâce aux recherches précliniques.

La contribution expérimentale sera constituée de quatre articles, dont un en annexe, formant un plan de recherche cohérent pour renseigner le rôle du NST d'une part dans la décision perceptuelle, d'autre part dans la décision multi-attributs, grâce à une double approche causale (stimulation cérébrale profonde, ou non, couplée à des enregistrements comportementaux et EEG) et corrélacionnelle (enregistrements en potentiels de champs locaux du NST chez des patients implantés).

La discussion scientifique sera l'occasion de faire le point sur les résultats obtenus dans les quatre articles indépendamment, de les confronter entre eux et à la littérature afin d'en tirer de nouveaux enseignements. Nous verrons que l'activité du NST joue un rôle dans les processus décisionnels et métacognitifs, et que les 4 études réalisées nous apportent également des informations sur la nature des déficits décisionnels et métacognitifs dans le TOC. Plus particulièrement, la majorité des études portant sur le NST concernent le territoire moteur (dorsal) alors qu'ici nous nous sommes intéressés au territoire cognitif- limbique (antéro-médial) plus pertinent pour les fonctions cognitives de haut niveau. La meilleure connaissance des TOC et des effets et mécanismes d'action de la stimulation du NST, par rapport à d'autres cibles, sur les symptômes, permettra, à terme, de mieux prendre en charge les patients notamment en précisant pour quels patients cette thérapie pourra être optimale, ouvrant potentiellement le champ de réflexion de l'application de la SCP avec cible personnalisée, ou au traitement d'autres pathologies.

Partie I. Cadre théorique

Dans ce chapitre, j'introduirai d'abord les différents **processus décisionnels** d'intérêt pour cette thèse, à savoir la décision perceptuelle, et la décision multi-attributs, ainsi que les jugements de confiance. Je soulignerai les différences et les points communs de ces différents processus, et je présenterai leurs substrats neurobiologiques connus.

Ensuite, je présenterai les **Troubles Obsessionnels Compulsifs**, pathologie psychiatrique de la confiance et de la décision, ses aspects cliniques, épidémiologiques et étiologiques. Une attention particulière sera portée aux caractéristiques cognitives de ce trouble, ainsi qu'à sa physiopathologie. Le continuum thérapeutique sera également abordé.

Dans la troisième partie, je ferai un zoom sur le **noyau sous-thalamique**, parmi les ganglions de la base, au centre de différents réseaux fonctionnels. L'activité du NST présente des anomalies dans le TOC, et justement, la stimulation cérébrale profonde de ce noyau est une stratégie thérapeutique prometteuse, dont je décrirai les effets cognitifs dans le trouble. Cela me permettra de boucler la boucle en faisant le point sur les informations disponibles sur le rôle du NST dans les processus décisionnels, informations rendues accessibles grâce à la SCP notamment, mais aussi grâce à différents modèles précliniques.

Enfin, je résumerai les problématiques et détaillerai les hypothèses qui seront évaluées dans la partie expérimentale.

1 DIFFERENTS PROCESSUS DECISIONNELS

1.1 LA PRISE DE DECISION PERCEPTUELLE

1.1.1 UN PROCESSUS DE DETECTION ET CATEGORISATION D'UN STIMULUS

Lorsque l'on pense à un exemple de prise de décision, on imagine facilement le choix qu'on effectuerait devant le menu d'un restaurant, la décision de déménager pour se rapprocher de son travail, ou encore si un danger requiert la fuite ou l'affrontement. Pourtant, notre cerveau effectue de nombreuses décisions d'un autre type, en permanence. Par exemple, si nous entendons un bruit en forêt pendant notre course, nous devons évaluer instantanément s'il s'agit d'un bruissement de feuilles dû au vent, ou si un animal dangereux est sur le point de surgir sur la route, nécessitant que nous déguerpissions. Avant de choisir la fuite, nous devons décider si nous avons entendu quelque

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

chose ou non : c'est ce que nous appellerons la décision perceptuelle, dans le cas présent, une détection.

La décision perceptuelle désigne plus exactement le « processus par lequel on détecte, discrimine, catégorise une information sensorielle » (Hanks & Summerfield, 2017) ou encore le « processus par lequel la représentation cognitive d'une information sensorielle bruitée est traitée et catégorisée » (Gold & Heekeren, 2014). Dans notre exemple forestier comme dans les situations écologiques en général, ces décisions sont la plupart du temps traitées de façon automatique, sans délibération explicite. Le processus se base sur les signaux reçus par nos différents organes sensoriels, qui sont ensuite traités suivant leur modalité par différentes zones du cerveau. Ensuite, les cortex associatifs intègrent ces différentes informations pour former le percept (Mesulam, 1998).

1.1.2 APPROCHE EXPERIMENTALE DE LA DECISION PERCEPTUELLE

Ce type de décision « simple » peut être commodément reproduit en laboratoire grâce à des tâches basées sur des stimuli sensoriels : pour cette raison, les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ce processus ont fait l'objet de nombreuses études. Dans ce paragraphe, nous présentons quelques tâches classiques utilisées pour l'étude de la décision perceptuelle basée sur la vision.

- Un premier exemple typique de tâche de discrimination perceptuelle est la **catégorisation d'image**, en Figure 1. On présente au participant un stimulus visuel issu de l'une de deux catégories, par exemple : visage ou voiture (Ratcliff et al., 2009) ? visage ou maison (Heekeren et al., 2004) ? Ce stimulus est présenté pendant une durée brève et embarqué dans une quantité de bruit visuel plus ou moins importante, ce qui permet de rendre le stimulus plus ou moins distinct. Après la présentation du stimulus, le participant doit faire un rapport perceptuel, indiquant s'il s'agit de l'une (visage) ou l'autre (voiture, maison) des catégories. Une autre tâche typique de catégorisation visuelle est l'évaluation du mouvement d'une figure à points appelée **Random Dot Kinetogram** (Britten et al., 1992) ou RDK. Le stimulus est une séquence vidéo constituée de points noirs en mouvement sur un fond blanc. Un certain nombre de points présentent une cohérence de mouvement, c'est-à-dire qu'ils évoluent dans la même direction. Le participant doit indiquer quelle est la direction majoritaire des points. Ce type de tâche est souvent utilisée dans l'expérimentation chez le primate non humain, avec saccade oculaire pour indiquer la direction préférentielle (Salzman & Newsome, 1994).
- Un autre type de tâche de décision perceptuelle sera la **détection d'un stimulus** visuel dans un fond bruité. Sur le même principe que pour la catégorisation d'images avec l'exemple visage/voiture, un stimulus visuel plus ou moins contrasté est embarqué ou non dans une séquence de bruit visuel. Le participant doit indiquer s'il a détecté ou non la présence du stimulus. C'est ce type de tâche que nous utiliserons dans la contribution expérimentale de cette thèse.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

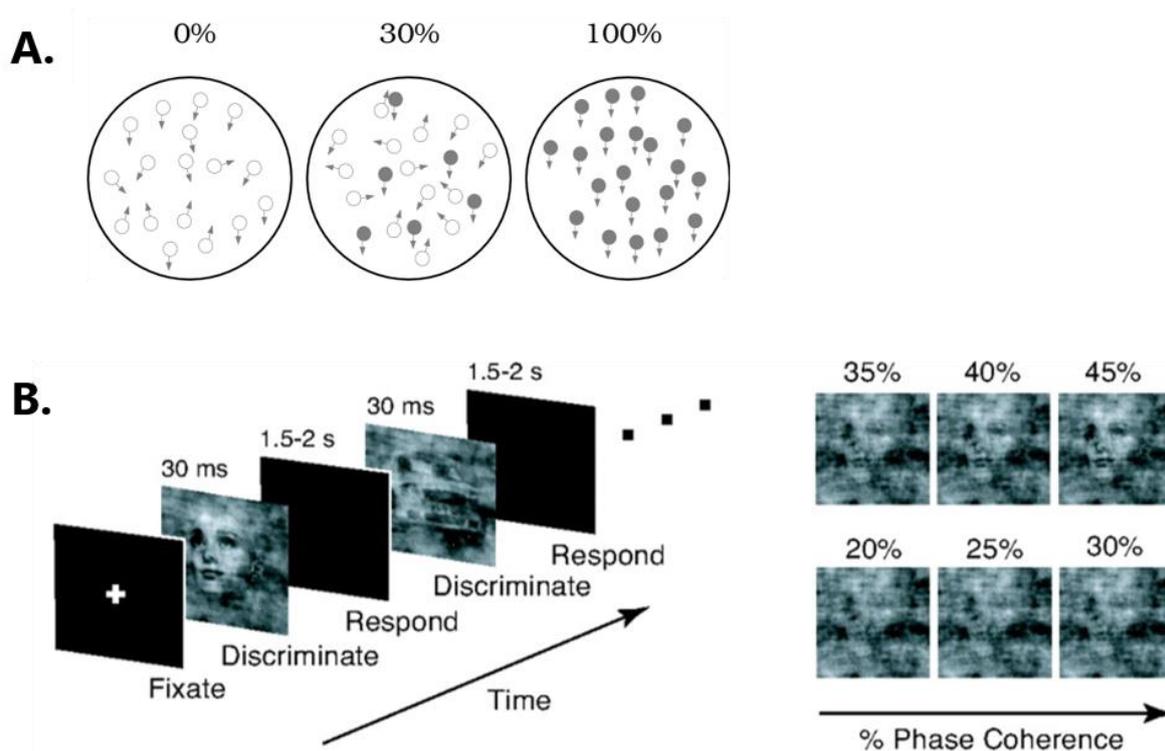


Figure 1 - Exemples de tâches de catégorisation visuelle fréquemment utilisées

A. Random Dot Kinetogram (Britten et al., 1992). Les points sont animés d'un mouvement pseudo-aléatoire, dans une direction plus ou moins cohérente. Il s'agit de déterminer la direction majoritaire du mouvement des points. B. Stimulus embarqués dans du bruit : visage ou voiture ? (Ratcliff et al., 2009)

Dans la prise de décision perceptuelle concernant les stimuli stables, outre l'exactitude du choix (réponse correcte ou incorrecte), on peut étudier les temps de réponse. Lorsque la décision est partiellement contrainte, par exemple lorsque la rapidité est exigée, la précision peut s'en ressentir : le participant ajuste son seuil de décision ou sa vitesse d'accumulation en réalisant un compromis précision-vitesse (Fitts, 1954).

1.1.3 MESURER LA DECISION PERCEPTUELLE : PSYCHOPHYSIQUE ET THEORIE DE DETECTION DU SIGNAL

La **psychophysique**, discipline qui porte sur la façon dont le monde physique est transformé en percepts (Kingdom, 2012), nous apporte des outils pour mesurer et analyser la détection perceptuelle. Le principe de base de son approche expérimentale est de présenter un stimulus sensoriel pour obtenir des mesures qui peuvent être des seuils de détection, des temps de réaction ou encore un pourcentage de réponses correctes, comme la tâche typique de détection que nous avons présentée plus haut. Le stimulus bruité (ou bruit seul sans stimulus) doit être présenté de façon répétée, à différents niveaux de contraste par rapport au bruit. À chaque présentation, le participant doit indiquer s'il a perçu le stimulus ou non. On observe que :

- Lorsque l'intensité du stimulus est basse, le participant indique une détection correcte dans 50% des cas, ce qui correspond à une réponse donnée au hasard, qui a une chance sur deux d'être correcte.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- Lorsque l'intensité du stimulus est très élevée, le pourcentage de détection correcte est de près de 100 %.
- Entre ces deux extrêmes, on peut modéliser le comportement par une régression logistique binomiale présentant une forme sigmoïde caractéristique, dont on peut extraire géométriquement un seuil de détection.

Les concepts de courbe psychométrique et de seuil de détection seront utilisés dans la partie expérimentale (études 1 et 2) pour modéliser la détection de stimuli par les participants.

L'objectif de la **théorie de détection du signal**, en anglais SDT pour Signal detection theory, est d'étudier en psychophysique la façon dont se forme une décision perceptuelle en intégrant de l'information dans un processus plus ou moins bruité. Une caractéristique importante de la décision perceptuelle de type détection est qu'il existe une « bonne » décision, indiscutable : pour reprendre l'exemple donné en introduction, le bruit entendu est, ou n'est pas, existant, indépendamment de son auditeur. Dans une situation expérimentale de détection d'un stimulus, le participant se voit présenter un stimulus ou une absence de stimulus. Lorsqu'il rapporte sa perception, quatre situations sont possibles :

- Le stimulus est présent et détecté : c'est un **HIT**.
- Le stimulus est présent mais non détecté : c'est un **MISS**.
- Le stimulus est absent mais quelque chose est détecté (du bruit) : c'est une fausse alarme **FA**.
- Le stimulus est absent et rien n'est détecté : c'est un rejet correct **CR**.

Dans une expérience aux multiples essais avec absence ou présence de stimulus, le comptage des réponses permet de déduire différentes informations ([pour le calcul de chaque grandeur, voir Stanislaw & Todorov, 1999](#)).

- **La sensibilité** (notée d') reflète la discriminabilité du stimulus.
- **Le critère de décision** (c) est la différence entre un seuil de décision idéal et un seuil de décision réel, il indique la tendance d'un participant à répondre de façon conservatrice (ne détecter que des stimuli réellement présents mais aussi en rater certains) ou libérale (ne rater aucun stimulus mais aussi avoir souvent des fausses alarmes). On montre que ce critère est lié au taux de HIT et au taux de FA. Cependant, lorsque la sensibilité d' varie, on peut observer des variations de valeurs de c , sans qu'il n'y ait de changement du participant. Cela signifie que le critère de décision est sensible à la sensibilité d' . Afin d'avoir une mesure correcte du biais comportemental (libéral/conservateur) indépendante de la sensibilité, il existe deux autres mesures :
- **Le critère relatif** (c'), équivalent à c pour un d' constant.
- **Le biais de décision** (β) est un critère de vraisemblance du seuil de décision étant donné le bruit et le signal. Le biais de décision indique la tendance d'un participant à répondre de façon conservatrice ($\beta > 1$) ou libérale ($\beta < 1$) ou neutre ($\beta = 0$, pas de biais de décision)

Ces différentes grandeurs peuvent nous renseigner sur le caractère conservateur ou non de la décision qui est prise. Mais ces outils, issus de la SDT, sont incomplets : ils ne rendent pas compte de la dynamique des phénomènes de prise de décision. Or, comme nous allons le voir avec le

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

compromis précision-vitesse, la décision perceptuelle est un phénomène qui se déroule dans le temps. Les modèles à accumulation d'évidence, dont les « drift diffusion models », ont pour objectif de décrire cette dynamique ; présentons ces modèles.

1.1.4 MODELISATION COMPUTATIONNELLE ET MODELES A ACCUMULATION D'EVIDENCE

La prise de décision consiste à évaluer des représentations qui reposent sur l'intégration d'information à propos d'états externes et internes. L'intégration de l'information peut être considérée de façon statique comme dans la théorie de détection du signal, ou dynamique, au cours du temps. Les modèles dynamiques se justifient par le constat du **compromis vitesse-précision** (Fitts, 1954; Wang, 2008) qui se matérialise de la façon suivante :

- Les décisions précipitées en raison d'une contrainte de temps conduisent à un plus grand nombre d'erreurs que les décisions non précipitées, sans contrainte de temps.
- Lorsque nous n'avons pas de contrainte de temps, nous prenons davantage de temps pour prendre une décision lorsqu'elle est complexe.

Afin de prendre en compte ces phénomènes, les modèles dynamiques à accumulation d'évidence, reposent sur le principe que l'information intégrée par notre cerveau pour prendre la décision s'accumule dans le temps. Dans le cas des modèles de dérive-diffusion, en anglais **drift diffusion models** (DDM) illustrés Figure 2, l'évidence se diffuse jusqu'à atteindre un certain seuil au niveau duquel la décision est prise. Ce processus est stochastique, il intègre du bruit. Un tel processus de traitement de l'information nécessite un échantillonnage (susceptible d'embarquer du bruit externe ou interne) et une accumulation dans le temps (qui peut être plus ou moins rapide, plus ou moins fuyante c'est-à-dire avec une perte d'information au fil du temps) jusqu'à l'atteinte d'un seuil qui peut être plus ou moins conservateur.

Une situation de choix entre deux options, telle qu'une catégorisation visuelle (visage/voiture), peut être modélisée de deux façons différentes. La première façon est la suivante : un accumulateur reçoit de l'information, qui est en quantité positive en faveur d'un des choix, et négative en faveur de l'autre choix (Ratcliff & McKoon, 2008). La décision est prise lorsque la somme d'évidence accumulée atteint un seuil correspondant à l'une des options. Une autre variante de modèle à accumulation d'évidence est le modèle de course, en anglais **race model** : dans ce cas, plusieurs accumulateurs distincts sont mis en concurrence, chacun correspondant à l'une des options envisagées. L'accumulateur qui atteint le premier la limite correspondant au seuil d'évidence requise « remporte la course ».

- **La quantité d'information**, toujours plus ou moins bruitée, est reflétée par la vitesse d'accumulation du signal, appelée **drift rate** ou taux de dérive. Un signal fortement bruité, porteur de moins d'information, mettra plus de temps à atteindre une frontière de décision.
- **Le compromis temps/précision** est reflété par la position des frontières de décision : un seuil de décision abaissé ou augmenté peut être atteint (respectivement) plus ou moins rapidement.
- **Le temps de réaction** est défini comme le temps nécessaire à l'atteinte du seuil de décision.
- Si une information sensorielle préalable est disponible ou un biais de décision existant, alors le point de départ de l'accumulation d'évidence peut être modifié.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

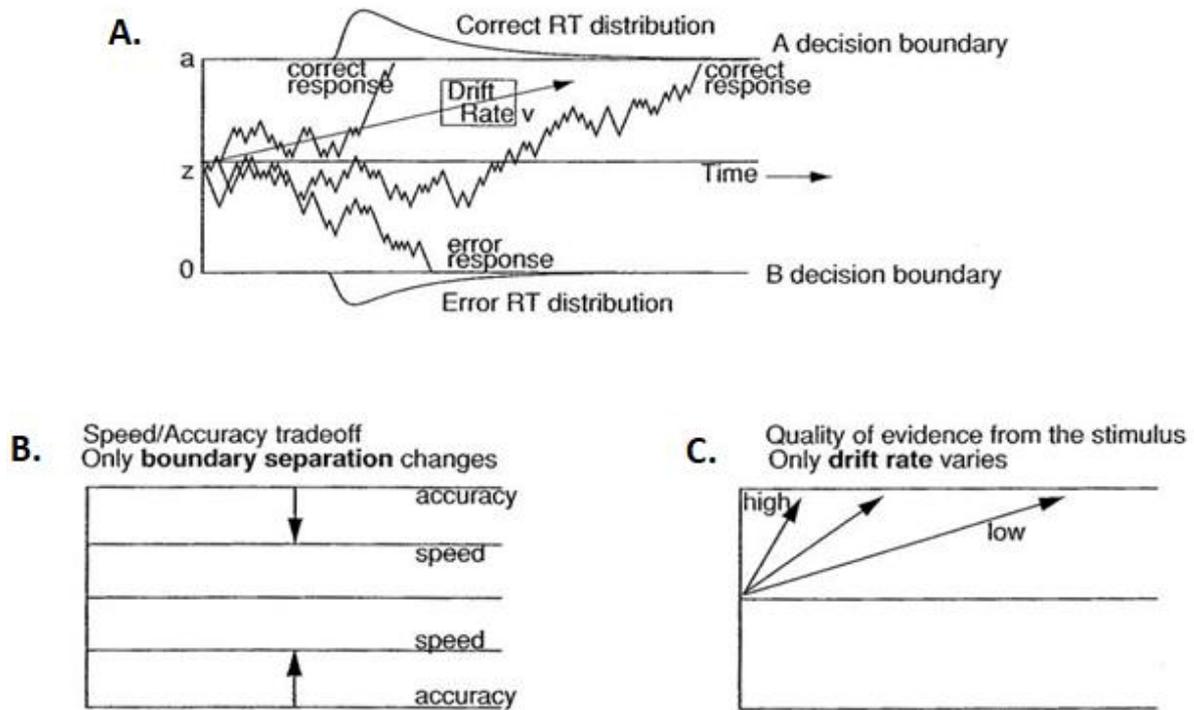


Figure 2 - Modèles à accumulation d'évidence dans un choix forcé à deux alternatives.

A. Principe général : l'axe horizontal correspond au temps, l'axe vertical correspond à la quantité d'information accumulée, z au biais de décision, point de départ de l'accumulation avant l'apparition d'un stimulus. L'accumulation intervient plus ou moins vite au cours du temps, à un taux de dérive (drift rate) v , jusqu'à atteindre l'un des seuils de décision, correspondant à l'option a ou à l'option b. **B.** Le compromis vitesse/précision fait évoluer les seuils de la prise de décision. **C.** La qualité de l'information reçue fait évoluer le taux de dérive ou « drift rate ». (Figure de Ratcliff & McKoon, 2008).

Ce type de modèle permet de rendre compte de façon efficace de la dynamique comportementale des phénomènes de décision perceptuelle, notamment en détection. De plus, ils peuvent également s'appliquer à la décision basée sur la valeur ou encore au jugement de confiance sur la décision, comme nous le verrons dans les chapitres suivants.

1.1.5 CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA DECISION PERCEPTUELLE

La prise de décision perceptuelle a été largement explorée, chez l'humain mais aussi chez le primate non-humain et dans le modèle murin, permettant l'élaboration d'un modèle de la décision dans le cerveau du mammifère.

Plusieurs revues de littérature nous renseignent (Hanks & Summerfield, 2017; Heekeren et al., 2008). La première étape de la décision perceptuelle est l'acquisition de l'information sensorielle. Celle-ci s'effectue de façon locale en fonction de la modalité. Il a par exemple été montré que les stimuli visuels activent chez l'humain le cortex temporel ventral, avec des différences locales en fonction de la nature du stimulus. Par exemple, les visages sont traités par une région spécifique, l'aire fusiforme des visages, appelée également FFA pour Face Fusiform Area, tandis que les scènes environnementales, comme par exemple une image de maison, activent pour leur part la zone parahippocampique ou PPA pour Parahippocampal Place Area. Ces zones sensorielles réagissent en fonction de l'intensité du stimulus présenté. Cette information perceptuelle donne lieu par la

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

suite à l'élaboration d'une variable de décision. On a constaté une augmentation de l'activité dans les régions temporales, frontales et pariétales jusqu'à un pic correspondant à la prise de décision perceptuelle, ce qui indique un rôle de ces zones dans le traitement de la variable de décision pour la reconnaissance d'un objet.

Différentes études en EEG sur des tâches de perception visuelle nous renseignent également. Dans l'étude EEG avec tâche de discrimination visage/voiture (Philiastides & Sajda, 2006), une composante identifiée pour la discrimination des stimuli est une onde positive aux alentours de 300 ms après la présentation du stimulus, partageant des caractéristiques avec la **P300**. L'onde P300 est une onde positive à la surface du cortex qui apparaît lors de la détection d'un stimulus inattendu. Elle serait une signature de l'accès à la perception consciente d'une information (Picton, 1992; Polich, 2007). Elle peut être considérée comme un marqueur de la décision perceptuelle car elle apparaît lorsqu'un participant devient en mesure de faire un rapport de perception d'un stimulus (Rutiku et al., 2015, 2016). Dans la tâche de discrimination (Philiastides & Sajda, 2006), cette composante s'est avérée prédictive de la décision perceptuelle finale. Particulièrement, la composante tardive de cette onde, aux alentours de 500 ms, est fortement corrélée avec les rapports de perception et en proportion de la force du stimulus, reflétant potentiellement la quantité d'information sensorielle intégrée pour donner lieu à la décision sensorielle (voir par exemple Del Cul et al., 2009; Tagliabue et al., 2019). Cependant, il reste une ambiguïté car ces corrélats sont obtenus lors de tâches impliquant d'autres fonctions telles que l'attention, qui peuvent constituer des facteurs confondants.

D'autres études EEG vont dans le sens d'un signal positif centro-pariétal, autour de la ligne médiane. Cette **positivité centro-pariétale** (CPP) illustrée en Figure 3 est croissante selon la quantité d'information sensorielle accumulée (Kelly & O'Connell, 2013; O'Connell et al., 2012). La CPP partage des caractéristiques dynamiques avec la P300 : ces deux phénomènes, CPP et P300, pourraient être des manifestations communes de la dynamique du processus de décision, autrement dit elles pourraient refléter une variable de décision ou du moins constituer un proxy de l'évidence accumulée (Twomey et al., 2015). Il est intéressant de constater que l'accumulation d'information reflétée par l'activité EEG de la zone centro-pariétale ne converge pas vers une limite absolue qui correspondrait à un seuil de décision ; mais plutôt continue après la prise de décision, avec une vitesse correspondant à la quantité d'information sensorielle (Philiastides et al., 2014). Cette observation suggère qu'en plus de l'accumulation d'une variable décisionnelle, l'activité au niveau du scalp reflète d'autres signaux liés à la prise de décision, en fonction de la quantité d'information prise en compte avant et après la décision elle-même.

Le rôle des zones sous-corticales, thalamus et ganglions de la base (noyau caudé, putamen, globus pallidus, substance noire et noyau sous-thalamique) dans la décision perceptuelle reste à éclaircir. Cependant, des indices convergent vers un rôle du NST, que nous détaillerons dans le chapitre 3.4 (citons dès à présent Cury et al., 2016; Herz et al., 2016; Pereira et al., 2023). Ces indices montrent l'intérêt, et la nécessité, de poursuivre les investigations sur le rôle du NST dans la modulation de la prise de décision perceptuelle et de la détection. L'ensemble des connaissances relatives au rôle du NST dans la décision perceptuelle sera recensé au chapitre 3.4.

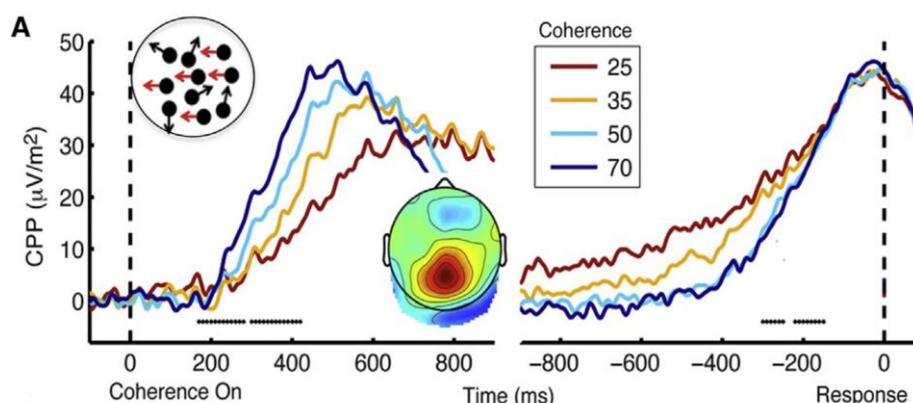


Figure 3 - La positivité centro-pariétale.

Potentiel enregistré sur les électrodes pariétales médiales en fonction du temps après la présentation du stimulus. Les différentes couleurs représentent l'intensité du stimulus dans une tâche de type RDK (cohérence des mouvements des points). On voit que le potentiel évoqué en zone centro-pariétale dépend de l'intensité du stimulus. Une représentation topographique de la CPP est également montrée. (Figure de Kelly & O'Connell, 2013)

En conclusion

L'étude de la décision perceptuelle s'appuie sur différentes méthodes : psychophysique, investigations en laboratoire sur le modèle murin et primates (non détaillées ici), IRMf, EEG, potentiels de champs locaux ... qui ont permis d'identifier de nombreux substrats biologiques de la décision perceptuelle en zone corticale. Cependant des questions restent en suspens concernant l'implication des zones sous-corticales, notamment le NST, en raison des caractéristiques propres à ces méthodes :

- Résolution spatiale insuffisante de l'EEG, inutilisable pour les zones sous-corticales profondes, d'autant plus compte-tenu de la taille du NST qui représente un volume de quelques mm³,
- Résolution temporelle insuffisante pour l'IRMf, car le signal BOLD est un signal métabolique reflétant l'activité des neurones de façon indirecte, alors que les phénomènes d'intérêt ici nécessitent une résolution à la dizaine de millisecondes.

Les modèles à accumulation d'évidence constituent une solution élégante pour expliquer la décision perceptuelle, cependant un des enjeux de ce domaine de recherche (Hanks & Summerfield, 2017) est maintenant de détailler les processus impliqués à un niveau qui soit davantage biologiquement plausible. Cela passe notamment par une caractérisation des zones sous-explorées que sont les ganglions de la base, dont le NST. Nous verrons dans la suite de ce document, au chapitre 3.2, que la stimulation cérébrale profonde permet à la fois d'étudier l'activité des structures profondes en corrélation avec les processus de décision, et de perturber le fonctionnement desdites structures dans une approche causale afin de vérifier leur implication dans les processus d'intérêt. Enfin, soulignons que la plupart des études concernant la décision perceptuelle que nous avons citées ici se basent sur des tâches de discrimination (RDK, catégorisation...) et non sur des tâches de détection.

Remarques sur le périmètre de la recherche

- La prise de décision perceptuelle écologique résulte généralement d'une intégration multimodale de stimuli (Mercier & Cappe, 2020). Dans le présent travail, nous nous intéresserons plus particulièrement à la perception de stimuli visuels. Les tâches utilisées dans la section expérimentale seront uniquement basées sur des stimuli visuels.
- La prise de décision perceptuelle n'est pas un phénomène unidirectionnel, partant de la collecte d'information pour aboutir à l'action (Gold & Heekeren, 2014). Perception et action sont interdépendants. Par exemple, une prise de décision perceptuelle peut être influencée par le coût de l'action à effectuer, comme le montrent Hagura et collègues (Hagura et al., 2017). Dans le présent travail, nous nous limiterons cependant à la relation unidirectionnelle de la perception à la décision/action. La tâche de perception que nous utiliserons décorrèle la partie perceptuelle de la partie action.

1.2 PRISE DE DECISION MULTI-ATTRIBUTS BASEE SUR LA VALEUR

Dans le chapitre précédent, nous nous sommes intéressés aux décisions perceptuelles, qui se basent uniquement sur un stimulus externe et son traitement pour effectuer une catégorisation qui peut être objectivement vraie ou fausse. Certaines décisions sont plus « complexes » qu'une catégorisation sensorielle, au sens où elles nécessitent l'évaluation à la fois de stimuli externes, et d'informations internes telles que des connaissances préalables, les états mentaux, les intentions. Ici, nous nous intéressons aux décisions multi-attributs dans les comportements dirigés vers un but (goal-directed behavior). Ce type de décision n'est pas effectué uniquement à partir d'un stimulus sensoriel unique disponible à l'instant, mais repose sur l'évaluation des conséquences de l'action en fonction d'un but à atteindre. J'ai dans mon placard une paire de tongs et une paire de chaussures d'alpinisme : elles n'ont pas la même valeur suivant que je recherche le confort pour une journée de farniente au bord de la mer ou pour me lancer dans l'ascension du Mont Blanc. Cet exemple simple laisse entrevoir différentes étapes dans la prise de décision, que nous détaillerons dans les paragraphes suivants : représentation de l'information disponible, évaluation, sélection et réalisation de l'action, évaluation du résultat et apprentissage.

1.2.1 PERSPECTIVE ECONOMIQUE ET PHILOSOPHIQUE SUR LA PRISE DE DECISION

Comment choisissons-nous ? Cette question est majeure dans l'étude comportementale : mieux comprendre ce processus permet de prédire les comportements humains. L'étude du choix, de la prise de décision est l'un des domaines de recherche des sciences économiques, discipline qui se focalise sur la rareté et vise à comprendre comment les individus gèrent les ressources (*American Economic Association*, s. d.). En effet, l'étude scientifique des transactions de richesses nécessite de comprendre les conséquences, parfois non intentionnelles, des actions délibérées au niveau des individus : le philosophe et économiste David Hume explique comment l'augmentation des prix et

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

L'activité économique peuvent être retracées jusqu'aux perceptions et aux actions des individus qui détiennent et dépensent l'argent (Hume, 1752). Ainsi s'établit le lien entre économie et sciences cognitives.

Selon le philosophe de l'utilitarisme John Stuart Mill, ce qui met en mouvement dans la prise de décision, c'est le désir d'un objet, qui est causé par l'idée de ressentir du plaisir. Cette proposition rejoint les théories hédonistes qui soutiennent que le plaisir et la douleur sont les seuls éléments importants pour nous motiver à agir (Mill, 1901 dans Lopez, 2016). Mais comment définir désir, plaisir et douleur ? Du point de vue philosophique, la question a été longuement débattue, et n'est pas de notre ressort. En revanche, dans l'idée d'avoir une approche scientifique et expérimentale de la prise de décision économique mue par le désir, le plaisir et la douleur, il est nécessaire d'apporter des définitions opérationnelles. Dans le présent travail, retenons les définitions suivantes :

- Le désir, manifestation de l'intentionnalité, sera considéré comme le but, l'objectif, ou encore la motivation.
- Le plaisir sera considéré comme la quantité de satisfaction obtenue, ou encore le gain, ou la récompense. C'est un pouvoir motivationnel.
- La douleur, en revanche, peut être considérée de deux façons différentes : douleur nécessaire à la mise en action, prévisible avant la mise en mouvement, ressentie au moment de l'action et ce quel que soit le résultat final de l'action, déterministe ; et douleur consécutive à l'action, non systématique, probabiliste, évaluable uniquement après réalisation.
- Désir, plaisir et douleur doivent être pris en compte afin d'évaluer le résultat final d'une action. Ce résultat correspond pour chaque individu à une valeur, qui est par définition subjective puisqu'elle dépend de l'individu qui en fait l'évaluation. La quantité de valeur totale obtenue permet d'évaluer si oui ou non l'action a été bénéfique : on parle donc également d'utilité subjective.

Dans cette perspective, tandis que la détection perceptuelle peut être considérée comme un processus binaire (présent/absent d'un attribut visuel), la prise de décision économique est un processus multi-attributs : elle résulte de la prise en compte des différents paramètres que sont gain, perte et effort pour obtenir une utilité subjective pour chacune des options, et l'on choisit ensuite entre les options de façon à maximiser l'utilité obtenue après exécution de la décision. En toute logique, la prise de décision devrait permettre de maximiser le gain, tout en minimisant la perte et l'effort. C'est le postulat de base de l'économie : la logique de la maximisation de la valeur. Cependant, étudier la maximisation de la valeur dans les décisions individuelles présente des difficultés. La valeur réelle d'une action pour un humain ne peut être évaluée qu'a posteriori, une fois l'action effectuée. De plus, la valeur obtenue est hautement subjective et dépend de chaque individu. Enfin, l'étude expérimentale du comportement oblige au constat que le principe de maximisation de la valeur ne semble pas être celui qui est suivi par les humains. Du moins, il existe règles non linéaires affectant la valeur subjective (Bernoulli, 1954; Kahneman & Tversky, 1979; Von Neumann & Morgenstern, 1944) :

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- **Diminution de l'utilité marginale** : gagner 1 € a plus d'attrait quand on possède seulement 1 € que lorsque l'on possède déjà 100 €. Ce principe a été exposé pour la première fois par Bernoulli en 1738, introduisant l'idée de valeur subjective, ou utilité, qui est propre à chacun, par opposition à la valeur objective.
- **Impact de la probabilité sur la valeur** : l'humain surestime la probabilité des événements peu probables, et sous-estime la probabilité des événements très probables. Par ailleurs, il existe une tendance à préférer un résultat sûr à un résultat moins probable : il s'agit de l'aversion au risque. Cette aversion peut être plus ou moins forte selon les individus, voire inversée avec un comportement de « goût du risque ».
- **Asymétrie des gains et des pertes** : on estime que la souffrance de perdre 10 € est plus importante que le plaisir de gagner 10 €.
- **Dévalorisation des gains futurs** (delay discounting) : une récompense objectivement identique est considérée de moindre valeur si sa réalisation advient plus tard.

1.2.2 L'APPORT DE LA NEUROECONOMIE ET LE MODELE DE RANGEL

Comment notre cerveau traite-t-il des différents attributs ? Que nous apprennent les neurosciences sur l'action de choisir ? Ces questions sont celles du champ de la neuroéconomie, une discipline qui émerge dans les années 2000 au croisement de la psychologie, de l'économie et des neurosciences (voir par exemple Braeutigam, 2005; Loewenstein et al., 2008; Rangel et al., 2008; ou encore Vallois, 2012). La neuroéconomie a remis en question le postulat économique traditionnel selon lequel la prise de décision est un processus unitaire, consistant simplement en la maximisation intégrée et cohérente de l'utilité. Au lieu de cela, elle suggère que la prise de décision est régie par l'interaction entre différents processus mentaux automatiques et contrôlés (Rangel et al., 2008). Rangel et collègues ont proposé de modéliser ce processus en cinq étapes distinctes illustrées en Figure 4 :

- **La construction de représentation** des états internes (par exemple, état émotionnel, niveau de faim, ou mauvaise expérience préalable avec un type de nourriture) et externes (nourriture disponible : donut, cocktail de crevettes, pâtes sans gluten).
- **L'évaluation de la désirabilité des différentes options** disponibles, avec attribution d'une valeur subjective en fonction des représentations internes et externes disponibles. Cette désirabilité perçue étant propre à chacun, on parle aussi de valeur subjective, ou encore d'utilité subjective. Ce système d'évaluation de la valeur subjective est également appelé système de la récompense.
- **La sélection de l'action**, qui se fait en comparant les valeurs subjectives des différentes options, et qui correspond à la prise de décision en elle-même. La décision correspond alors à la maximisation de la valeur subjective.
- **L'évaluation du résultat** (« j'ai mangé des pâtes sans gluten, je n'ai plus faim mais ce n'était pas très bon »).
- **L'apprentissage** (« note pour plus tard : les pâtes de lentilles ce n'est pas très bon, penser à privilégier autre chose si j'ai le choix »), qui permet de répercuter le résultat évalué dans les futures représentations internes, qui auront à leur tour une influence sur l'évaluation et la sélection.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

Le but du comportement est alors de choisir l'option qui maximise la valeur que le participant obtiendra s'il réalise l'option.

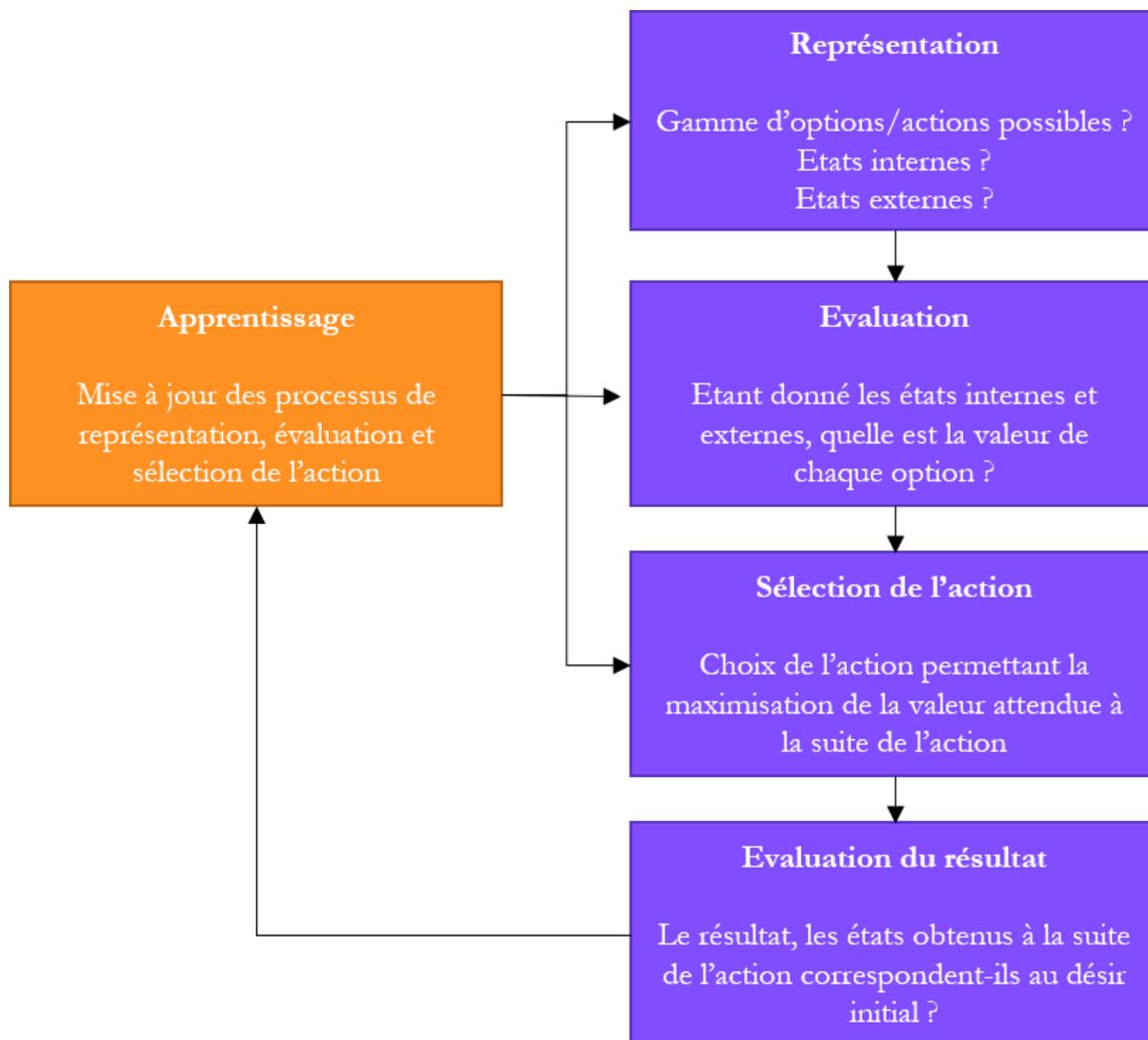


Figure 4 – Modèle de Rangel & al. : processus computationnels élémentaires impliqués dans la prise de décision.

La prise de décision basée sur la valeur peut être modélisée en cinq étapes : premièrement, la construction de représentation des états internes et des informations externes ; deuxièmement, l'évaluation de la valeur subjective de chaque option ; troisièmement, la sélection de la meilleure option selon le principe de maximisation de la valeur subjective, quatrièmement, l'évaluation du résultat réellement obtenu après réalisation de l'action par rapport à la valeur attendue, permettant, enfin, la mise à jour de tous les processus sus-cités par une étape d'apprentissage. (Figure de Rangel et al., 2008)

1.2.3 DIFFERENTS SYSTEMES POUR DETERMINER LA VALEUR

D'après ce modèle, c'est l'étape de représentation des états internes et externes qui va renseigner l'évaluation des options. Cette étape est mal connue d'un point de vue computationnel et neurobiologique, et la recherche se pose encore de nombreuses questions (Rangel et al., 2008), parmi lesquelles : comment le cerveau détermine-t-il quelles actions doivent être évaluées, et lesquelles doivent être ignorées ? Comment les états internes et externes sont-ils calculés ?

À la suite de l'étape de représentation des états internes et externes, les informations sont synthétisées dans une évaluation de la valeur de chaque option du choix. La valeur d'une option

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

pour un individu peut être perçue comme la manière dont il évalue le plaisir ou la satisfaction potentiels que cette option pourrait lui apporter. Cette évaluation interne oriente à la fois le choix de l'individu et l'intensité avec laquelle il effectue cette action. Sur la base d'un important corpus expérimental, différents groupes scientifiques ont proposé trois types de système d'évaluation : le système pavlovien, le système basé sur l'habitude, et le système orienté par l'objectif, illustrés en Figure 5.

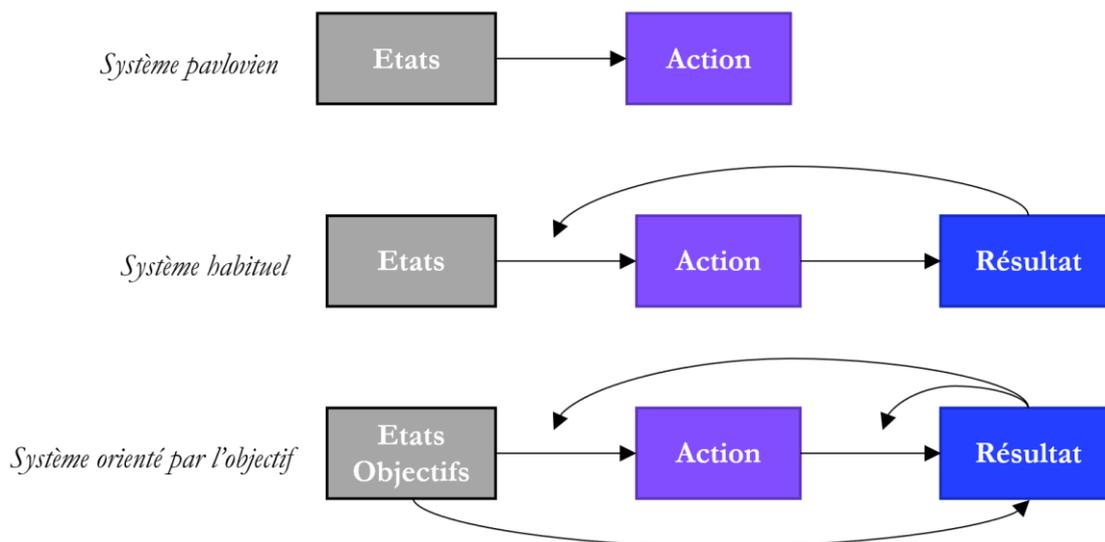


Figure 5 - Les différents systèmes d'évaluation de la valeur.

En haut, le système Pavlovien qui associe arbitrairement un état interne à une action, créant un comportement stéréotypé. L'association entre l'état et l'action n'est pas réévaluée en fonction du résultat obtenu. Au milieu, le système habituel met à jour l'association entre état et action à effectuer en fonction de la répétition de l'obtention d'un résultat positif ou négatif. En bas, le système orienté par l'objectif prend en compte la motivation dans le choix de l'action et dans l'évaluation du résultat. Le résultat obtenu va à son tour mettre à jour l'évaluation de chaque action et donc le choix effectué, selon les états et les objectifs du moment. La probabilité d'association entre action et résultat est également mise à jour. (Figure adaptée de Seymour et al., 2007)

- **Le système pavlovien** se forme à l'issue d'un apprentissage au cours duquel un stimulus de valence neutre est associé à un résultat positif ou négatif. Il en résulte des comportements réflexes, qui continuent à être produits même en l'absence du résultat attendu.
- **Le système basé sur l'habitude** associe un stimulus (état externe) à une réponse (action) en fonction du nombre de fois où la répétition de cette action sera associée à un résultat positif. Il en résulte des comportements automatiques, qui peuvent évoluer lentement, à la suite d'un grand nombre de répétitions de l'action associée à un résultat qui n'est pas celui attendu.
- **Le système orienté par l'objectif** permet un choix « délibéré » : la valeur de chaque action est évaluée en fonction des états internes et externes ainsi que des objectifs, et la valeur réelle obtenue est évaluée après réalisation de l'action, ce qui permet une mise à jour de la fonction d'évaluation de la valeur des options pour les choix suivants. Une différence importante entre le système basé sur l'habitude et le système orienté par l'objectif est que le système orienté objectif a une forte composante adaptative, avec une mise à jour des processus sous-jacents aux différentes étapes à la suite de chaque décision. Le système basé sur l'habitude ne se met à jour qu'à la suite d'une expérience répétée.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

La qualité des décisions prises repose sur l'articulation entre les différents systèmes de décision en fonction de la situation. Par la suite de ce travail, nous nous intéresseront plus particulièrement au système orienté par l'objectif, qui permet une adaptation de la décision en fonction des états internes et externes et du résultat obtenu dans un contexte intentionnel donné.

Choisir une action en fonction de l'objectif en attribuant des valeurs aux différentes options présentes présuppose deux propriétés de la valeur :

- La valeur de chaque option peut être comparée, ce qui suppose qu'elles soient exprimées dans une unité commune. Il serait facile de choisir entre deux enveloppes celle qui contient le plus grand nombre de billets de 50 € puisqu'à chaque option on pourrait attribuer une valeur monétaire d'unité commune. Mais comment choisir entre une enveloppe contenant un bon d'achat de 50 € dans une enseigne de produits culturels (mettons, la Fnac) et une enveloppe contenant un bon d'achat du même montant dans une enseigne de produits sportifs (mettons, Au Vieux Campeur) ? Ce choix implique de prendre en compte l'attractivité de chaque enseigne selon des critères personnels (intérêt des produits, accessibilité du magasin, responsabilité écologique et sociétale de l'enseigne...) qui doivent être combinés dans des représentations que l'on pourra classer sur une échelle commune, dans une monnaie commune ou encore unité commune.
- Placé dans des conditions identiques, deux individus peuvent effectuer un choix différent, en fonction de leurs goûts et de leurs appétences : l'un pourra préférer l'activité sportive tandis que l'autre pourra privilégier l'activité culturelle. Cela signifie que le système d'évaluation de la valeur est différent selon l'individu : la valeur attribuée est subjective. On parle également d'utilité subjective.

Il existe différents modèles computationnels de l'évaluation de l'utilité subjective. Conceptuellement, on retiendra que :

Utilité subjective = (perspective de gain – perspective de perte) – coût de l'effort

1.2.4 MODELISATION COMPUTATIONNELLE DE LA DECISION MULTI-ATTRIBUTS

De même que pour la décision perceptuelle, il est possible de modéliser la décision basée sur la valeur par un modèle de type psychométrique. Dans une perspective de maximisation de l'utilité subjective dans un choix portant sur l'option A et l'option B, un individu devrait, en comparant la valeur de deux options, arrêter son choix en fonction de la différence de valeur entre les deux options (voir Figure 6 A) :

- Valeur de B – valeur de A < 0 : choix de l'option A
- Valeur de B – valeur de A > 0 : choix de l'option B

ce qui correspond à une fonction mathématique de type argmax (P. W. Glimcher, 2014; Lopez-Persem & Khamassi, 2021). Cependant, dans la réalité, le comportement n'est pas défini de façon aussi nette. Il est difficile de prendre une décision lorsque la valeur des deux options est assez proche, d'autant plus que la définition de la valeur est elle-même subjective et soumise à des aléas.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

Il est donc plus juste de représenter la probabilité sous la forme d'une sigmoïde (Figure 6 A), dans une fonction de type softmax.

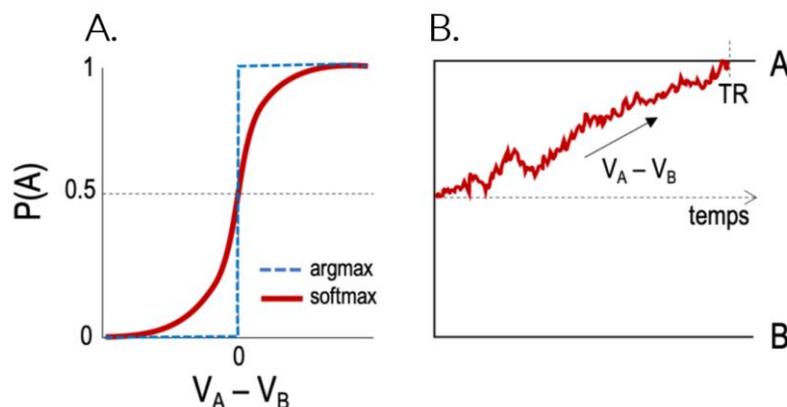


Figure 6 – Modèle SDT et accumulation d'évidence dans la prise de décision basée sur la valeur.

A. Modèle de type psychophysique/ détection du signal. En abscisse, différence de valeur subjective entre l'option A et l'option B. En ordonnée, probabilité d'accepter l'option A. Plus la différence en faveur de l'option A est grande, plus la probabilité d'accepter est grande. La bascule entre choix de A et choix de B peut être considérée de différentes manières : la modélisation avec une fonction softmax suppose un basculement net du choix de B vers le choix de A à partir d'une certaine différence entre les options. En réalité, le comportement n'est pas toujours aussi net et il existe une zone d'ambiguïté qui est mieux modélisée par la sigmoïde (fonction softmax) représentant une transition entre les choix B et A. **B.** Modèle d'accumulation, de type Drift Diffusion Model. En abscisse est représenté le temps. En ordonnée est maintenant représentée la différence de valeur entre l'option A et l'option B. Cette différence est construite au cours de temps par l'acquisition d'information sur l'environnement. Cette différence accumulée peut rejoindre la frontière A ou la frontière B, ce qui déclenchera le choix de l'option A ou de l'option B. (Figure de Lopez-Persem & Khamassi, 2021)

La Théorie de Détection du Signal, introduite au § 1.1.3, peut également s'appliquer pour étudier le choix basé sur la valeur. Dans la SDT perceptuelle, on considère l'information sensorielle reçue (également appelée évidence), qui constitue un signal lui-même affecté par une quantité de bruit. Dans le cas de la décision basée sur la valeur, le signal sera l'utilité subjective, tandis que le bruit sera la variabilité ou l'incertitude associée à l'évaluation de l'utilité subjective (Figure 6 B). La détection sera prise en comparant l'utilité subjective à un seuil de décision. Le seuil de décision peut varier en fonction des objectifs, des préférences individuelles mais aussi du contexte. Et précisément, parmi les éléments de contexte, l'un d'entre eux est la notion de compromis vitesse-précision : on ne fait pas les mêmes choix lorsque l'on est pressé par le temps. Afin de rendre compte des dynamiques temporelles du choix, il est donc utile d'avoir recours une fois encore aux modèles de type Drift Diffusion (Milosavljevic et al., 2010).

De même que pour la perception, ce type de modèle implique :

- **Un seuil de décision** qui correspond à la quantité d'information (ou d'utilité) nécessaire à la prise de décision en faveur d'une option,
- **Un temps de réaction** entre le début d'accumulation de l'information et l'atteinte du seuil de décision,
- **Un taux de dérive** correspondant à la pente de l'accumulation d'évidence. L'accumulation est d'autant plus rapide que la différence de valeur entre les options est plus importante.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- **Une quantité d'information** déjà disponible au point de départ de l'accumulation, correspondant à des connaissances préalables de l'individu, par exemple une préférence pour l'option A ou l'option B, des croyances ou encore une expérience préalable.
- **Une stochasticité**, le procédé d'accumulation lui-même pouvant être affecté par du bruit.

Il existe plusieurs versions de ce type de modèle pour la prise de décision économique, notamment pour des choix entre plus de deux options (Krajbich & Rangel, 2011). Mais comment l'utilité subjective est-elle elle-même calculée ?

1.2.5 MODELISATION COMPUTATIONNELLE DE L'EVALUATION DE L'UTILITE SUBJECTIVE.

Plus précisément, dans une décision de type acceptation/rejet d'une option associée à des gains, des pertes et un coût action, l'utilité subjective peut être modélisée de la façon suivante (adapté de Vinckier et al., 2018) :

$$\text{utilité subjective} = k_0 + p_{\text{succès}} * k_{\text{gain}} * \text{gain} + (1 - p_{\text{succès}}) * k_{\text{perte}} * \text{perte} - k_{\text{effort}} * \text{effort}$$

avec k_0 étant un biais de décision, $p_{\text{succès}}$ la probabilité subjective de gagner, k_{gain} le poids subjectivement attribué à la perspective d'un gain, k_{perte} le poids subjectivement attribué à la perspective d'une perte, k_{effort} le poids de l'effort. On note que :

- Un participant peut avoir un biais de décision favorable aux gains si k_{gain} augmente, ou aversif aux pertes si k_{perte} augmente, ou encore un biais d'aversion à l'effort (apathie) si k_{effort} est fortement augmenté.
- De plus, p_s n'est pas la probabilité réelle de gagner, mais une probabilité subjective de gagner, telle que perçue par le participant.
- La pénalité associée à l'effort est certaine lorsque l'action est réalisée, elle n'est donc pas affectée d'une probabilité.

La probabilité d'accepter l'option peut alors être décrite par une fonction sigmoïde de type :

$$p(\text{accepter}) = \frac{1}{1 + e^{-\text{utilité}}}$$

1.2.6 LES MODULATEURS DE LA PRISE DE DECISION

Il est important de noter que différents modulateurs peuvent intervenir dans l'évaluation de l'utilité subjective.

- **L'humeur** - On observe que les individus ont tendance à augmenter leurs paris lors d'une journée étonnamment ensoleillée ou après la victoire inattendue de leur équipe sportive préférée. Afin d'en rendre compte, Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018) propose un modèle dans lequel l'évaluation des résultats après une action module l'humeur de l'individu ; à son tour, l'humeur module le poids des différents attributs pris en compte dans l'évaluation de l'utilité subjective. Ce modèle a été corroboré par des enregistrements corticaux (Vinckier et al., 2018) mais aussi intra-corticaux (Cecchi et al., 2021). Eldar et collègues ont également mis en évidence ce phénomène (Eldar et al., 2018).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- **L'attention visuelle** peut affecter l'information qu'un individu collecte à propos de son environnement, et donc l'information en faveur de l'option sur laquelle porte son attention à un instant t parmi toutes les options disponibles (Krajbich et al., 2010).
- **L'apprentissage** peut modifier la façon dont l'utilité subjective est calculée, en fonction des résultats obtenus lors de choix précédents (Fontanesi et al., 2019).
- **La confiance** peut biaiser le seuil de décision. Dans une tâche de catégorisation perceptuelle avec récompense et pénalité monétaires (Lebreton, Langdon, Sliker, Nooitgedacht, Goudriaan, Denys, Van Holst, et al., 2018), la valeur nette du challenge (perspective de gain moins perspective de perte) augmente les rapports de confiance, contrairement à la performance réelle à la tâche, créant un biais de sur-confiance. Plus précisément, en raison d'un biais général de sur-confiance, le biais métacognitif est réduit par le montant des pertes, et augmenté par les récompenses. Mais en même temps, l'augmentation de la valeur du challenge augmente la sensibilité métacognitive, en raison d'une meilleure intégration de l'évidence sensorielle.

1.2.7 NEUROANATOMIE DE LA DECISION ECONOMIQUE

L'évaluation et la comparaison de l'utilité subjective pour la sélection de l'action reposent sur le système dit « de la récompense » ou encore « **système des valeurs** » illustré en Figure 7 ci-après (Haber & Knutson, 2010a). Au niveau cortical, le circuit en charge de l'évaluation de la valeur d'une récompense est réparti entre le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le striatum ventral, le pallidum ventral ainsi que les neurones dopaminergiques (Haber & Knutson, 2010b; Rangel et al., 2008). Par ailleurs, il existerait un système équivalent mais séparé pour l'évaluation des conséquences négatives, impliquant l'insula et l'amygdale (Berntson et al., 2011; Clark et al., 2008, 2014; Palminteri et al., 2012; Tom et al., 2007; Von Siebenthal et al., 2016).

Les modèles computationnel actuels font l'hypothèse que le NST a pour rôle d'abaisser ou d'élever les seuils de décision, ce qui a pour effet de demander plus ou moins d'information intégrée avant de pouvoir faire une réponse (Frank, 2006; Herz et al., 2016). Cela semble confirmé par différentes études, que nous détaillerons plus loin, au chapitre 3.4 (e. g. Atkinson-Clement et al., 2019; London et al., 2019; Zavala et al., 2017; Zénon et al., 2016), cependant la littérature à ce sujet est bien moins étendue que la littérature sur les corrélats corticaux de la décision économique.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

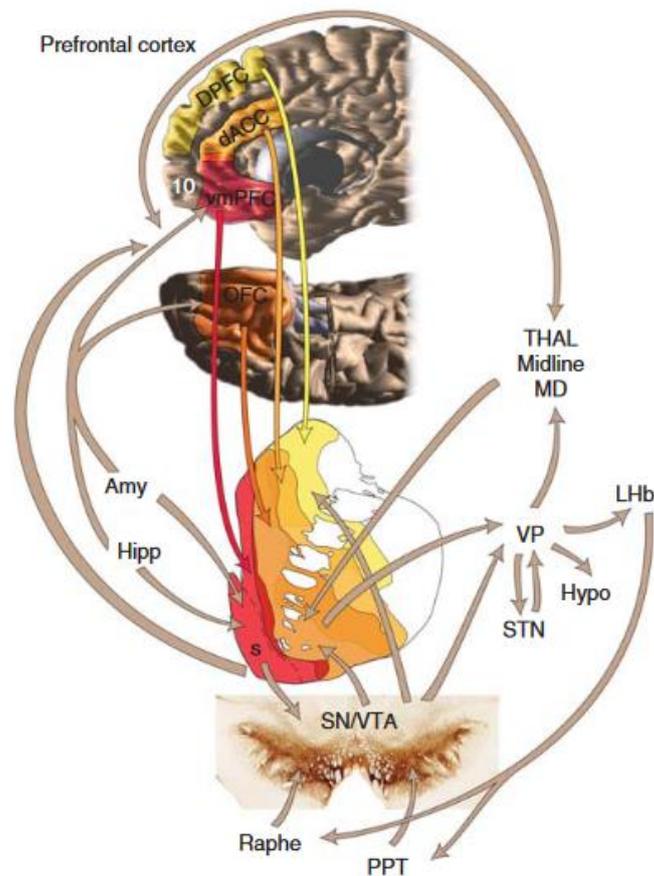


Figure 7 - Schéma illustrant les structures clés et les voies du circuit de la récompense.

Flèche rouge : entrée depuis le vmPFC ; flèche orange foncé : entrée depuis l'OFC ; flèche orange clair : entrée depuis le dACC ; flèche jaune : entrée depuis le DPFC ; flèches brunes : autres connexions principales du circuit de la récompense. Amy : amygdale ; dACC : cortex cingulaire antérieur dorsal ; DPFC : cortex préfrontal dorsal ; Hipp : hippocampe ; LHb : habénula latérale ; hypo : hypothalamus ; OFC : cortex orbital frontal ; PPT : noyau pédonculo-pontin ; SNc : substance noire pars compacta ; STN : noyau sous-thalamique ; Thal : thalamus ; VP : pallidum ventral ; VTA : aire tegmentale ventrale ; vmPFC : cortex préfrontal ventral médian. (Figure de Haber & Knutson, 2010a)

En conclusion

De même que pour la décision perceptuelle, la décision multi-attributs est abondamment documentée au niveau cortical, bien plus qu'au niveau sous-cortical. En particulier, l'activité du NST semble refléter les différents attributs mais leur intégration entre eux pour aboutir à la décision reste à démêler. Dans le présent travail de thèse, en utilisant dans une même tâche de choix l'intégration de perspectives de gain et de perte mais aussi en manipulant le niveau de difficulté, nous nous efforcerons de caractériser précisément les relations entre les différents attributs et l'activité du NST.

1.3 PROCESSUS DE 2ND ORDRE : METACOGNITION ET JUGEMENT CONFIANCE

1.3.1 QU'EST-CE QUE LA METACOGNITION ?

James H. Flavell propose le mot « métacognition » en 1979 pour désigner le concept d'une évaluation et d'un contrôle exercés sur les processus cognitifs, initialement dans le domaine des apprentissages (Flavell, 1979a). C'est plus tard, dans le champ de la mémoire, que Nelson distingue plus précisément l'objet de premier ordre, la cognition portant sur les états et informations sensorielles, et le processus de second ordre, cognition de niveau « méta » par rapport à l'objet de premier ordre. On parle de métacognition pour désigner l'ensemble des processus cognitifs de second ordre que sont la surveillance, l'évaluation et le contrôle des processus de premier ordre. Mais ce concept de métacognition est bien plus ancien que ces définitions puisqu'on en trouve des traces dès le Ve siècle avant JC, dans cette citation retranscrite par le philosophe grec Platon (dans Worley, 2018) :

ἔν οἶδα ὅτι οὐδὲν οἶδα

prononcée « en oida oti ouden oida » et traduite par « je ne sais qu'une chose, c'est que je ne sais rien » ou encore « tout ce que je sais, c'est que je ne sais rien », pensée qu'il attribue à Socrate et qui nous donne un exemple d'auto-évaluation des processus et états mentaux. Dans ses dialogues avec ses contemporains réputés savants, Socrate invite chacun à mesurer l'étendue de son ignorance, et ce faisant, à l'humilité. Le procédé métacognitif à l'œuvre ici est une évaluation des connaissances. Il y en a d'autres : dans le milieu scolaire et universitaire, et pour tout apprentissage en général, il est courant de s'intéresser à l'efficacité des stratégies cognitives qui permettent à chacun de mieux comprendre et mémoriser les savoirs (voir par exemple Stanton et al., 2019, 2021).

Qu'il s'agisse de décision perceptuelle ou basée sur la valeur, celle-ci s'accompagne d'un sentiment de certitude ou d'incertitude concernant la qualité de la décision prise. Pour reprendre l'exemple de décision perceptuelle utilisé plus haut, on peut être sûr ou non d'avoir bien reconnu le bruit caractéristique d'un sanglier dans la forêt, et fuir sans aucun regret. Ce processus d'auto-évaluation est un phénomène de second ordre, par rapport au processus de premier ordre que constitue la décision perceptuelle elle-même.

1.3.2 APPROCHE EXPERIMENTALE : LES JUGEMENTS DE CONFIANCE

Une façon classique d'étudier la métacognition en psychologie est de collecter un rapport de confiance relatif à une tâche (Fleming & Frith, 2014; Galvin et al., 2003) : en effet, la confiance est une croyance, une impression subjective à propos de la validité d'une pensée, d'une connaissance ou d'une action et constitue donc un jugement métacognitif (Grimaldi et al., 2015). Les protocoles expérimentaux ayant pour objet l'étude des rapports de confiance sont donc découpés en deux parties : une tâche dite de type I, ou de premier ordre, et une tâche de type II ou second ordre. L'ordre de ces tâches dépend du type de jugement souhaité. En effet, il existe différents types de jugements de confiance (Fleming et al., 2016; Fleming & Dolan, 2012):

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- **Prospectif**, c'est-à-dire que le jugement concerne une action ou décision qui n'a pas encore été réalisée. La confiance prospective peut être vue comme l'estimation subjective de la probabilité d'être performant à une tâche.
- Ou **rétrospectif**, concernant une action qui a déjà été accomplie. C'est le cas lorsque l'on demande à un participant d'effectuer une tâche de détection, puis d'émettre un rapport de confiance sur ce qu'il a vu.

Confiance prospective et confiance rétrospective sont liées : d'une part, il existerait une « confiance générale » prédictive à la fois de la confiance prospective et de la confiance rétrospective (Fleming et al., 2016) ; d'autre part, la confiance prospective est un prédicteur de la confiance rétrospective et de la performance (Zacharopoulos et al., 2022).

Le jugement de confiance peut être fait sur différents types d'échelles (Grimaldi et al., 2015) qui se distinguent notamment par :

- Le minimum et le maximum de l'échelle :
 - De « peu confiant en la décision » à « très confiant » ou bien
 - De « sûr d'avoir pris la mauvaise décision » à « sûr d'avoir pris la bonne décision », avec « confiance faible » située entre les deux, s'il y a hésitation.
- La continuité de l'échelle :
 - Échelle analogique ou pseudo-analogique, par exemple de 0% à 100% de confiance, ou une confiance notée entre 0 et 10 par pas de 1. Dans ce cas, on peut exprimer la confiance comme une probabilité d'être correct, compte tenu de l'information disponible, que l'on peut noter $p(\text{correct} | \text{évidence})$.
 - Échelle ordinale : la confiance est notée sur plusieurs échelons qualitatifs : « confiance basse », « confiance moyenne », « confiance haute »
 - Échelle binaire : la confiance est considérée soit présente, soit absente : « pas confiant », « confiant ».

Ces différentes possibilités ont des enjeux à la fois au niveau de la collecte de données et au niveau du traitement statistique. Les échelles continues ou pseudo-continues permettent une grande flexibilité mathématique, cependant elles ne sont pas toujours intuitives pour les participants. Par exemple, pour une population de patients présentant des difficultés à la prise de décision, la trop grande gamme de choix possibles risque de créer un inconfort ou un ralentissement dans la réalisation de l'auto-évaluation. Les échelles binaires permettent des analyses statistiques intéressantes et simples, mais au prix de la perte des informations intermédiaires. Enfin, les échelles ordinales permettent un bon compromis, au prix d'une analyse statistique complexifiée par la non-linéarité et non-continuité de l'échelle. Il existe d'autres possibilités pour collecter les jugements de confiance, notamment les échelles de réponses combinant à la fois réponse de type I et réponse de type II, ou encore remplacer les échelles de confiance par un pari monétaire, le montant du pari consenti étant un proxy de la confiance. Nous ne détaillerons pas ces différentes échelles ici (pour plus d'informations, voir Grimaldi et al., 2015). En résumé, le choix d'une échelle de rapport de confiance doit être effectué avec le plus grand soin, en tenant compte à la fois de la population concernée et de l'objectif d'analyse statistique.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

Une fois les jugements de confiance collectés, il devient possible de vérifier dans quelle mesure le jugement métacognitif, qu'il soit prospectif ou rétrospectif, est prédictif ou non de la performance réelle dans la tâche.

1.3.3 MESURER LA PERFORMANCE METACOGNITIVE GRACE AUX JUGEMENTS DE CONFIANCE

Conceptuellement, la performance métacognitive peut être comprise comme la capacité à auto-évaluer de façon précise sa performance dans un processus cognitif de type I, quel qu'il soit. On peut donc considérer le degré de corrélation entre précision et confiance comme une mesure de la performance métacognitive. Cependant, cette mesure n'est pas précise car elle inclut un facteur confondant, celui de la performance de premier ordre, ce qui crée des erreurs d'interprétation. Cela a par exemple été mis en évidence par Rouy et collègues dans une étude sur les compétences métacognitives des patients avec un trouble du spectre schizophrénique (Rouy et al., 2021) : cette méta-analyse montre que chez ces patients, les déficits métacognitifs rapportés sont souvent la conséquence de la contamination des jugements de confiance par la performance de type I, et qu'en contrôlant mieux cette performance, le déficit métacognitif apparent est en réalité moindre. Une façon de résoudre ce problème a été développée sur la base de la Théorie de Détection du Signal (Stanislaw & Todorov, 1999) présentée précédemment, en collectant en plus du rapport de détection un rapport de confiance (Fleming & Lau, 2014). On identifiera alors les cas suivants :

- Réponse correcte et confiance haute : HIT dit « de type II »,
- Réponse correcte et confiance basse : MISS de type II,
- Réponse incorrecte et confiance haute : FA de type II,
- Réponse incorrecte et confiance basse : CREJ de type II.

Le **biais métacognitif** ou **biais de type II** correspond à un biais de confiance : le participant peut être idéal, libéral (sur-confiant) ou conservateur (sous-confiant). La **sensibilité métacognitive** ou **d' de type II** peut être évaluée sur le comptage des rapports de confiance haute et basse pour les décisions correctes et incorrectes, mais son analyse peut être problématique en raison des hypothèses de distribution sur lesquelles s'appuient les analyses classiques issues de la SDT (Fleming & Lau, 2014).

Afin de distinguer performance de type II en neutralisant la performance de type I, on peut avoir recours à des outils computationnels permettant d'obtenir différents scores tels que le **méta-d'**, correspondant à la valeur de d' qu'un observateur métacognitif optimal aurait eu pour produire les réponses de confiance observées (Maniscalco, 2012), ou encore l'efficacité métacognitive ou **m-ratio** : $m\text{-ratio} = (\text{meta } d')/d'$ qui décrit la performance métacognitive tout en neutralisant la performance cognitive d'ordre I. Cependant, le calcul de ces scores requiert une grande quantité de données, qui n'est pas toujours disponible. Dans ce cas d'autres types de modèles existent, comme le **h-meta d'** basé sur une méthode d'estimation hiérarchique bayésienne (Fleming, 2017).

Une autre approche pour s'affranchir de la contamination de la performance de type II par la performance de type I est d'utiliser des **tâches auto-adaptatives** permettant d'ajuster le niveau de difficulté à chaque participant, afin d'obtenir des scores de performance identique. Dans ce cas l'information de performance de type I est perdue, mais la performance de type II peut alors être

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

comparée directement. C'est l'approche que nous utiliserons dans les tâches du présent travail, qu'il s'agisse de tâche de décision perceptuelle ou basée sur la valeur.

1.3.4 MODELISATION COMPUTATIONNELLE DES JUGEMENTS DE CONFIANCE

Il est également possible d'appliquer la logique de l'accumulation d'évidence aux processus métacognitifs. Dès 1979 il a été proposé que l'évaluation de la confiance dans une décision perceptuelle mettant deux options en concurrence était basé sur l'équilibre entre l'évidence accumulée pour chacune des options au moment où la décision a été prise (Vickers, 1979, Vickers & Packer, 1982 dans Mamassian, 2016). En effet, il est pertinent de considérer la quantité d'information reçue en faveur de chaque option de choix : si l'option A reçoit beaucoup d'information en sa faveur tandis que l'option B a peu d'information en sa faveur, alors on peut avoir un fort sentiment de confiance sur le choix de l'option A. En revanche, si l'option A reçoit à peine plus d'information en sa faveur que l'option B, la décision est plus difficile et la confiance, moindre (Figure 8).

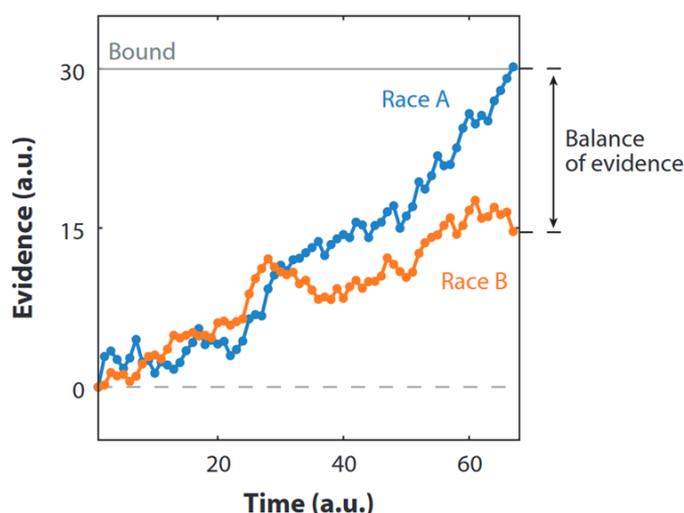


Figure 8 – Modélisation de la confiance dans un modèle d'accumulation d'évidence de type course.

Accumulation d'évidence sensorielle en faveur de deux options concurrentes, jusqu'à ce que l'une d'entre elle atteigne un seuil de décision, dans un modèle de course. La confiance peut être l'équilibre entre les évidences accumulées au moment de la décision. (Figure de Mamassian, 2016)

Ce modèle peut s'appliquer aussi bien à une décision perceptuelle, où l'évidence sera de l'évidence sensorielle directe, qu'à une décision basée sur la valeur, où l'évidence sera remplacée par l'utilité subjective. Dans le cas de la détection perceptuelle (présence ou absence d'un stimulus), la confiance peut être vue comme la différence entre le maximum de l'information accumulée et le seuil de la décision qui a été prise (Pereira et al., 2021a). En effet, dans le cas de la détection d'un stimulus, il ne peut y avoir qu'une accumulation de l'évidence disponible en faveur dudit stimulus, il n'y a pas d'accumulateur d'évidence « d'absence » de stimulus car par définition cette absence de stimulus est définie par l'absence d'évidence à accumuler. C'est le modèle que Nathan Faivre et Michael Pereira développent dans l'équipe du LPNC qui accueille pour partie les présents travaux.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

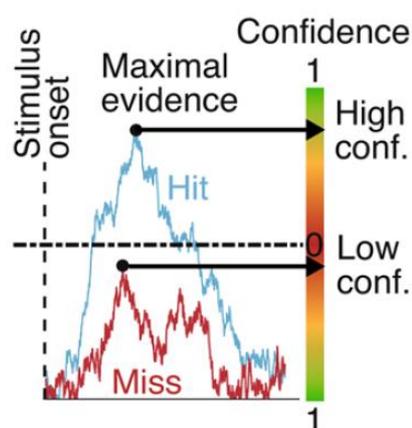


Figure 9 - Modélisation de la confiance dans un modèle à accumulation d'évidence à un seul accumulateur.

Le niveau de confiance rapporté par un participant à propos d'une décision perceptuelle correspond à la différence entre maximum de l'information accumulée et seuil de prise de décision (Pereira et al., 2021a).

Il faut noter qu'il existe des interactions entre décision de type II et attributs de la décision de type I. Dans le chapitre sur la décision multi-attributs, nous avons évoqué le fait que la confiance peut biaiser la prise de décision (Lebreton, Langdon, Sliker, Nooitgedacht, Goudriaan, Denys, Van Holst, et al., 2018). Van den Berg et collègues ont montré que les participants ajustent leur seuil de décision perceptuelle en fonction de leur confiance en leur décision précédente (van den Berg et al., 2016). Balsdon et collègues ont également mis en évidence dans une étude avec pupillométrie dans une tâche de catégorisation visuelle en séquence le fait que la confiance joue un rôle dans la régulation du seuil de décision perceptuelle (Balsdon et al., 2020).

1.3.5 CORRELATS NEUROPHYSIOLOGIQUES DES JUGEMENTS DE CONFIANCE

Une question fondamentale dans la recherche sur la confiance est de savoir si le mécanisme d'évaluation de la confiance est un mécanisme spécifique, ou si la confiance est évaluée de façon embarquée au sein même de la fonction concernée (confiance relative à la mémoire, confiance relative à la perception...). On parle alors de domaine-généralité ou de domaine-spécificité. Les informations pour cela sont contradictoires : certaines expériences suggèrent que la confiance est encodée dans le circuit décisionnel, d'autres qu'il existe un mécanisme et des structures dédiés. Quoi qu'il en soit, plusieurs zones corticales semblent impliquées dans les processus métacognitifs.

Les revues de littérature nous renseignent à ce sujet (Grimaldi et al., 2015). L'équipe de Fleming a constaté, dans une tâche de discrimination visuelle avec rapport de confiance et ajustement dynamique de la difficulté de la tâche (Fleming et al., 2010), une plus grande sensibilité métacognitive suivant les participants. Cette différence était corrélée sur l'IRM anatomique par un volume de matière grise supérieur dans le cortex préfrontal antérieur, et volume diminué dans le lobe temporal. Dans le lobe frontal, le cortex préfrontal présente de nombreux indices de zones d'activité liée à la confiance. Notamment, l'activité du cortex préfrontal rostrolatéral droit ainsi que sa connectivité fonctionnelle en fait un candidat idéal pour les jugements rétrospectifs de confiance (Fleming et al., 2012), alors que le cortex préfrontal médial serait impliqué dans la confiance prospective (Fleming & Dolan, 2012). Il est à noter également que la positivité centro-pariétale mentionnée précédemment au § 1.1.5 reflète à la fois l'intensité perçue du stimulus et le rapport de

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

confiance (Herding et al., 2019) dans une tâche de discrimination vibrotactile. Ce phénomène a été répliqué par Pereira et collègues dans une tâche similaire (Pereira et al., 2021a), qui montrent également par des micro-enregistrements chez un patient que certains neurones du cortex pariétal postérieur ont une activité semblable à une accumulation d'évidence reflétant les rapports de confiance.

Concernant la confiance basée sur la valeur, le cortex préfrontal ventromédial est associé avec la confiance relative au processus de comparaison des options (De Martino et al., 2013), comme mis en évidence grâce à une modélisation computationnelle dynamique associée à l'IRMf. De plus, il semble que le signal observé dans le cortex orbito-frontal reflète à la fois la valeur de l'option, mais aussi l'information métacognitive de la confiance dans ce jugement (Lopez-Persem et al., 2020). Plus récemment, dans une tâche de décision basée sur les coûts et les bénéfices en IRMf, la confiance était représentée dans le cortex préfrontal médial (Clairis & Pessiglione, 2022).

Il existe peu d'informations sur d'éventuelles substrats de la métacognition ou des rapports de confiance en zone sous-corticale. Hebart et collègues ont utilisé une tâche visuelle de discrimination du mouvement en IRMf (Hebart et al., 2016). Leurs résultats indiquent que l'activité du striatum ventral reflète le degré de confiance perceptuelle, et suggèrent que la représentation de la confiance perceptuelle dans le striatum ventral est dérivée d'une transformation de la variable de décision continue encodée dans le cortex cérébral. A notre connaissance, deux études seulement évoquent le rôle du NST dans les jugements de confiance, nous les présentons au § 3.4.3.

En conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un exemple particulier de processus métacognitif : le jugement de confiance. Comme pour la décision perceptuelle et la décision basée sur la valeur, celui-ci peut être modélisé par la SDT, mais aussi comme un processus d'accumulation d'évidence prolongeant celui relatif à la décision de type I. Par ailleurs, il existe différentes zones corticales et sous-corticales qui semblent être impliquées différemment dans l'élaboration des jugements de confiance, ce qui a conduit à différentes vues sur les substrats neuroanatomiques de la confiance suivant qu'on les considère « embarqués » dans le circuit fonctionnel de décision, ou supportés par des circuits neuroanatomiques indépendants.

Cette ambiguïté pose la nécessité de continuer l'investigation des processus décisionnels, suivant le type de décision, et dans les zones corticales et sous-corticales. En particulier, l'information sur l'implication du NST est très lacunaire. Or, nous avons vu dans les chapitres précédents que le NST pourrait être impliqué dans la régulation des processus d'accumulation d'évidence. Il est donc intéressant de s'interroger également sur le rôle du NST dans la modulation de la confiance.

1.4 LE CONTINUUM DES PROCESSUS DE DECISION

Dans les chapitres précédents, nous avons pu constater les points communs suivants entre prise de décision perceptuelle et basée sur la valeur, de premier ou de second ordre :

- **Modélisation statique** - La prise de décision perceptuelle, comme la prise de décision basée sur la valeur, peuvent être étudiées sous l'angle de la théorie de la détection du signal ou en utilisant des courbes psychométriques.
- **Modélisation dynamique** - Ce sont des processus qui présentent une dynamique temporelle, mis en évidence par le compromis vitesse-précision. Ces processus peuvent être modélisés par différentes formes de processus d'accumulation et d'intégration de l'information (Tajima et al., 2016) : l'accumulation de la variable de choix, qu'il s'agisse d'information sensorielle, d'une différence d'informations sensorielles ou encore d'une utilité subjective, se fait jusqu'à l'atteinte d'un seuil de décision.
- **Métacognition** - Le jugement de confiance peut dans les deux cas être modélisé par la différence entre deux accumulateurs d'évidence en compétition, ou comme la différence entre le seuil de décision et le total d'évidence maximum accumulé, au moment de l'émission du rapport de confiance.
- **Substrats neuroanatomiques** - Différentes zones du cortex sont impliquées dans l'ensemble des processus décisionnels. Cela a été confirmé par exemple pour le cortex orbitofrontal par le travail de Summerfield et Tsetsos (Summerfield & Tsetsos, 2012). Une autre étude récente basée sur le Human Connectome Project : Izakson et collègues (Izakson et al., 2023) ont cherché à explorer les réseaux fonctionnels impliqués dans les prises de décision perceptuelles et basées sur la valeur, en s'appuyant sur des tâches économiques (delay discounting) et perceptuelles (tâche de détection d'un stimulus visuel en présence de distracteurs). Dans les deux tâches, la performance était prédite par la connectivité fonctionnelle entre les aires visuelles et frontales. Cependant, il existe également des marqueurs électrophysiologiques propres à la décision perceptuelle, et d'autres à la décision basée sur la valeur (Polanía et al., 2014).
- **Implication possible du NST** - Pour l'ensemble de ces processus (perception, valeur, confiance ainsi que le modulateur humeur) il existe des indices d'implication du NST mais le rôle exact de cette structure reste à clarifier.

Mais peut-on rassembler psychophysique et neuroéconomie ? Dans une décision perceptuelle, l'observateur donne une réponse qui, au regard de l'environnement réel, est soit correcte soit incorrecte. Dans une décision basée sur la valeur, faisant intervenir de nombreux paramètres internes et externes, l'information sensorielle est confrontée à un objectif personnel afin de calculer une valeur subjective, qui est, par définition, propre au participant (Dutilh & Rieskamp, 2016). Les décisions orientées objectifs semblent souvent sous-optimales alors que pour la perception, elles présentent l'apparence de la rationalité. Pour cette raison, Smith et Krajbich proposent une classification alternative des décisions (S. M. Smith & Krajbich, 2021). D'après eux, les décisions pourraient se catégoriser selon deux critères :

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- La nature du critère de décision, qui peut être objectif (décision perceptuelle) ou subjectif (décision basée sur l'utilité subjective),
- La nature de la variable de décision, qui peut être basée sur l'évaluation directe d'un stimulus (perception unimodale) ou sur une représentation interne (utilité multi-attributs).

Une investigation rendue possible par la recherche clinique

L'ensemble de ces constats plaide pour une étude conjointe des différents processus décisionnels (Chawla & Miyapuram, 2018; Dutilh & Rieskamp, 2016; Polanía et al., 2014). Mais c'est avant tout pour une raison opportuniste que nous nous sommes intéressés à ces deux processus au sein d'une même recherche. Historiquement, l'intérêt de l'équipe du GIN portait avant tout sur la décision multi-attributs, tandis que l'intérêt de l'équipe du LPNC portait sur la décision perceptuelle et la métacognition. Les deux laboratoires souhaitaient explorer les zones sous-corticales et en particulier le noyau sous-thalamique. C'est l'essai clinique de stimulation cérébrale profonde du NST pour le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs qui a permis la construction d'une collaboration, matérialisée sous la forme de la présente recherche doctorale.

2 LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Dans ce chapitre, je procéderai à une description clinique, étiologique et épidémiologique de ce trouble, puis j'aborderai ses aspects cognitifs, pour terminer par le modèle physiopathologique, et le continuum thérapeutique. Les patients recevant une stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sont une source de données d'une valeur inestimable sur cette structure. Mais qu'est-ce que ce trouble, et en quoi la stimulation parvient-elle à le soulager ? Quel est l'intérêt d'étudier les mécanismes de la décision chez cette population particulière ?

2.1 DESCRIPTION CLINIQUE

2.1.1 UN FORT IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE

Les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) se caractérisent chez le patient par la présence de pensées récurrentes, intrusives et anxiogènes, qui forment les obsessions, et de comportements ou actes mentaux répétitifs irrépressibles, qui forment les compulsions. Selon le DSM-5, l'obtention du diagnostic est conditionnée à l'intensité des obsessions et à la fréquence des compulsions (American Psychiatric Association., 2015). Les deux induisent une souffrance majeure, nuisant gravement à la qualité de vie du patient. Elles peuvent être très chronophages, monopolisant parfois plusieurs heures par jour, ce qui constitue un handicap qui empêche le patient de mener une vie sociale ou professionnelle « normale » (Abramowitz et al., 2009a).

Obsessions et compulsions peuvent intervenir dans des proportions variables, avec, dans de rares cas, l'absence totale de compulsions (Shavitt et al., 2014). Le patient peut reconnaître ou non le caractère irrationnel des obsessions, ainsi que le caractère envahissant et nuisible des compulsions ; dans tous les cas, il se sent dans l'incapacité de les réprimer. A contrario, l'accomplissement des compulsions permet d'obtenir une disparition des obsessions et une anxiolyse temporaire, car le patient perçoit un lien de cause à effet entre les compulsions et la non-réalisation des obsessions. Le soulagement obtenu renforce l'interprétation de causalité, ce qui augmente la probabilité de répétition du comportement (Flores Alves dos Santos & Mallet, 2013). Par ailleurs, il arrive également que les compulsions soient précédées d'une expérience subjective d'incomplétude, d'un besoin « irrépressible » de nature sensorielle, et non pas de la manifestation d'une obsession spécifique identifiée comme ayant un lien de causalité (Shavitt et al., 2014).

2.1.2 TYPOLOGIE DES OBSESSIONS ET DES COMPULSIONS

Il existe une grande variété dans la typologie des obsessions et des compulsions. Les obsessions les plus courantes peuvent se regrouper de la façon suivante (Abramowitz et al., 2009a; Rasmussen & Eisen, 1992; Richter & Ramos, 2018) :

- Contamination, peurs somatiques : peur des germes, dégoût de la maladie ou des déchets corporels, peur d'avoir une maladie grave sans raison objectivement identifiable,
- Obsession spatiale, ordre, symétrie, disposition arbitraire des objets
- Pensées agressives : craindre de faire du mal à autrui, d'être directement ou indirectement responsable d'une situation tel qu'un incendie ou une effraction
- Pensées tabous liées aux représentations sexuelles ou à la religion.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

De la même façon, les compulsions peuvent être classifiées selon leur nature. On retrouve souvent les compulsions suivantes :

- Lavage d'une partie du corps, d'un objet,
- Vérification ou répétition d'un même geste pour s'assurer qu'il a été correctement effectué : fermer la porte à clef, couper le gaz, relire ou réécrire un message,
- Rangement, alignement des objets d'une certaine façon, rituel de franchissement,
- Prière, rituel mental, pensée magique.

Les compulsions peuvent être réalisées selon un comptage (nombre de fois arbitraire), ou bien indéfiniment, jusqu'à obtention du soulagement. Un patient peut présenter plusieurs types d'obsessions ou de compulsions simultanément (Rasmussen & Eisen, 1992).

Les obsessions et les compulsions ne peuvent pas s'expliquer par la présence d'un autre trouble. Cependant, certains troubles sont maintenant recensés par le DSM-5 dans un groupe commun au TOC : c'est le cas du trouble de dysmorphie corporelle, de la thésaurisation pathologique², de la trichotillomanie³ et de la dermatillomanie⁴ (American Psychiatric Association., 2015). L'existence et la diversité de ces sous-types clairement identifiés questionnent sur la généralisation d'un modèle physiopathologique commun ; des recherches à ce sujet semblent encore nécessaires (Richter & Ramos, 2018; Strom et al., 2021).

2.1.3 ÉVALUATION DES SYMPTÔMES : L'ÉCHELLE Y-BOCS

Le diagnostic du TOC est effectué par un professionnel de la santé mentale, tel qu'un psychiatre ou un psychologue. Le professionnel mène un entretien clinique approfondi avec le patient pour recueillir des informations sur ses symptômes. Afin d'objectiver la sévérité des symptômes vis-à-vis d'un référentiel, le clinicien peut s'appuyer sur différentes échelles diagnostiques (Grabill et al., 2008). Parmi elles, les échelles de référence sont la Y-BOCS, pour Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Delgado, et al., 1989; Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Fleischmann, et al., 1989), et sa version adaptée aux enfants et adolescents, la CY-BOCS (Scahill et al., 1997).

L'échelle Y-BOCS est un questionnaire administré par un clinicien formé, constitué de 40 questions, dont la moitié concerne les obsessions, et l'autre moitié, les compulsions. Les questions concernent le temps occupé par les obsessions et les compulsions, la détresse ressentie, le sentiment de contrôle et la résistance à l'envahissement par ces symptômes. Chaque item représente un symptôme que le clinicien, grâce à ses échanges avec le patient, va noter de 0 à 4, 0 représentant l'absence de symptôme et 4 un symptôme d'intensité maximum. Le score total est obtenu en

² **Thésaurisation pathologique** : Trouble liée à l'accumulation de biens sans considération pour leur valeur, conduisant à un encombrement général au point de compromettre l'espace de vie. Également connu sous le nom de comportement d'accumulation, syllogomanie ou encore « syndrome de Diogène ».

³ **Trichotillomanie** : Trouble impulsif consistant à s'arracher les cheveux de manière répétitive, ce qui peut entraîner des lésions, sans parvenir à s'arrêter.

⁴ **Dermatillomanie** : Trouble impulsif consistant à se triturer la peau de manière répétitive, ce qui peut entraîner des lésions, sans parvenir à s'arrêter.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

additionnant les scores obtenus à chaque question. La gravité du TOC peut alors être objectivée sur la base du score obtenu :

- Un score compris entre 0 et 7 est considéré comme subclinique.
- Un score compris entre 8 et 15 représente un TOC léger.
- Un TOC de score compris entre 16 et 23 est d'intensité moyenne,
- L'intensité est sévère lorsque le score est compris entre 24 et 31.
- Le TOC est considéré comme extrême pour un score compris entre 32 et le maximum de l'échelle, 40.

Ce type d'échelle donne des critères objectifs à la fois pour évaluer la nécessité d'un traitement, et pour mesurer son efficacité. La nécessité d'un traitement apparaît généralement à partir d'un score Y-BOCS de 16. Un patient est considéré en rémission complète lorsque le score devient inférieur à 8 grâce à la thérapie. Il est considéré comme répondant ou partiellement répondant en fonction de la réduction de son score à la suite d'une thérapie donnée.

Les patients peuvent également être amenés à répondre à des questionnaires auto-administrés, afin de fournir des informations complémentaires (Overduin & Furnham, 2012). Enfin, le professionnel peut effectuer une observation clinique du comportement afin de constater les éventuelles obsessions et compulsions ainsi que les réactions émotionnelles associées et l'impact sur la qualité de vie du patient.

2.2 EPIDEMIOLOGIE

On rapporte parfois une prévalence vie-entière du TOC de 1 à 3 % dans la population générale, mais ce chiffre est basé sur une étude concernant la population américaine pouvant inclure un certain nombre de cas sous le seuil diagnostique (Geller et al., 2021; Kessler et al., 2005). Une méta-analyse mondiale plus récente (Fawcett et al., 2020) indique une prévalence vie-entière mondiale de 1.3%. L'âge d'apparition de la maladie présente une distribution bimodale, avec une survenue soit dans l'enfance, avec un pic aux alentours de 9-10 ans, soit au début de l'âge adulte autour de 20 ans (Geller et al., 2021). Le diagnostic de TOC précoce est difficile à établir, en raison de l'insight faible des enfants, et de leur difficulté à verbaliser, qu'elle soit liée à un sentiment de honte ou aux compétences de langage. La survenue précoce concerne davantage les garçons, avec un risque qui s'efface au moment de la puberté (Abramowitz et al., 2009a; Geller, 2006; Geller et al., 2021).

Une récente méta-analyse indique que les femmes adultes sont 1,6 fois plus à risque que les hommes (Fawcett et al., 2020). Cette prévalence chez les femmes n'est caractérisée par aucune particularité géographique, de mesure ou de diagnostic. Une explication pourrait être que les périodes prénatales et du post-partum seraient des périodes de vulnérabilité aux TOC. Le taux d'incidence est également plus élevé dans la population transgenre (Millet et al., 2017), concernant jusqu'à 9.8% des femmes transgenres et 7.6% des hommes transgenres.

Les comorbidités psychiatriques du TOC sont élevées, avec par exemple des évaluations à 63 % vie-entière dans la population britannique (Torres et al., 2006) ou 92.3% dans la population brésilienne (Torres et al., 2013). Les pathologies associées incluent épisodes dépressifs, trouble anxieux

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

généralisé, agoraphobie ou désordre panique, phobie sociale, phobies spécifiques, dépendance à l'alcool ou à la drogue. Afin de prendre la mesure du poids de cette pathologie sur la population, il faut relever quelques chiffres. D'après l'OMS ([The “newly defined” burden of mental problems. Fact Sheets n°217. Genève, OMS, 1999, cité dans Bobes et al., 2001](#)), le TOC constitue la 5^e maladie la plus handicapante au niveau mondial, et la 5^e cause de handicap chez les femmes dans les pays industrialisés. Pour les personnes atteintes, le taux de rémission s'élève à un faible 20%, et la moitié des patients répondent de façon incomplète au traitement médicamenteux ([Bloch et al., 2013](#)). Tragiquement, 15% des patients ont un historique de tentative de suicide ([Dell'Osso et al., 2018](#)). Outre le coût humain, cette pathologie représente un coût économique. Il n'existe pas d'estimation au niveau mondial, cependant l'on peut trouver un coût annuel direct de 8.4 milliards de dollars aux Etats-Unis ([DuPont et al., 1995](#)), 5.34 milliards de dollars en Chine ([Yang et al., 2021](#)), ou encore 94.3 millions d'euros pour la Suède, ce dernier chiffre concernant le TOC pédiatrique seul ([Lenhard et al., 2021](#)).

2.3 ETIOLOGIE

Des facteurs génétiques ont été mis en évidence dans l'émergence des TOC. Des études sur les jumeaux montrent une influence génétique évaluée entre 45 et 65 % chez les enfants, et entre 27 à 47 % pour chez les adultes ([van Grootheest et al., 2005](#)). Des études d'association pangénomique suggèrent un degré d'héritabilité directe aux alentours de 23% ([International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative \(IOCDF-GC\) and OCD Collaborative Genetics Association Studies \(OC GAS\), 2018; Mattheisen et al., 2015](#)). Les études d'approche de gène candidat ont montré l'implication de gènes des systèmes sérotoninergique, glutamatergique et dopaminergique ([Purty et al., 2019](#)), pouvant impacter directement les circuits neurophysiologiques impliqués dans les symptômes. Des gènes liés aux systèmes immunitaire et inflammatoire ont également été identifiés ([Saraiva et al., 2020](#)), ouvrant la voie à d'autres explications sur l'origine auto-immune du TOC. En effet, certains cas de TOC ont été corrélés à une neuroinflammation apparaissant au niveau des ganglions de la base, en réponse à des infections ([Kumar et al., 2015; Pearlman et al., 2014](#)). Cette inflammation aurait, plus largement, un impact fort sur le circuit cortico-striato-thalamo-cortical impliqué dans la manifestation des symptômes de la maladie ; des immunothérapies doivent être évaluées chez l'adulte comme chez l'enfant. ([Attwells et al., 2017](#)). D'une façon générale, les analyses génomiques démontrent que les contributions génétiques au TOC sont multidimensionnelles : des combinaisons de centaines voire milliers de variants contribuent chacune à une prédisposition générale au TOC. De même, il existe des corrélations génétiques multiples à d'autres phénotypes psychiatriques, parfois comorbides, ainsi qu'autres traits obsessionnels-compulsifs de la population générale. Il est à noter qu'à ce jour, il n'y a pas d'association génétique claire avec les sous-types identifiés ([Strom et al., 2021](#)).

Par ailleurs, des facteurs environnementaux jouent également un rôle important. Une inflammation peut advenir en raison d'une vulnérabilité génétique, mais peut aussi être déclenchée par une infection sans vulnérabilité génétique préexistante ([Gagliano et al., 2020a; Swedo et al., 1998; Swedo, 2012; Williams & Swedo, 2015](#)). Parmi les TOC déclenchés par des facteurs environnementaux, on retient également le TOC post-traumatique. Il correspondrait à un tableau clinique spécifique : âge plus avancé de l'onset, symptômes plutôt portés sur les pensées agressives ou la religion, tableau clinique plus sévère et comorbidité psychiatriques importantes, notamment

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

dépression, anxiété, troubles d'impulsivité ou tendances suicidaires (Fontenelle et al., 2012). Une revue de littérature (Dykshoorn, 2014) relève une prévalence forte du TOC chez les personnes ayant eu un trauma, en comparaison avec la population générale. On pourra noter également que la pandémie de SARS-CoV-2 a entraîné depuis 2020 une détérioration de l'état clinique des patients avec TOC : bien qu'il y ait des divergences sur la magnitude de l'effet observé, les études s'accordent pour confirmer l'existence d'une aggravation des symptômes (Liu et al., 2021), et une augmentation des idées suicidaires (Khosravani et al., 2021). Nous avons indiqué précédemment que les femmes enceintes présentaient un risque élevé de TOC : plusieurs études montrent que ce risque est encore aggravé pendant la pandémie (Colli et al., 2021; Mahaffey et al., 2021).

Il semble donc que le TOC émerge par suite de la combinaison de facteurs génétiques créant une prédisposition neurobiologique ou immunitaire, et de facteurs environnementaux, tels qu'une infection ou un trauma, pouvant intervenir tout au long de la vie. Une étiologie attentive différenciée pour chaque patient permet d'adapter les stratégies thérapeutiques.

2.4 COGNITION ET COMPORTEMENT

Anciennement classé parmi les troubles anxieux, le TOC est maintenant regroupé dans une famille à part entière.

2.4.1 DEFICITS COGNITIFS ET EXECUTIFS

Les patients souffrant de TOC présentent des déficits cognitifs à des niveaux multiples.

Différentes études ont mis en évidence des déficits des **aptitudes visuo-spatiales**, cependant il est difficile de distinguer ce qui proviendrait d'un déficit visuospatial élémentaire de ce qui serait dû à une conjonction de déficits cognitifs sur d'autres fonctions (Kuelz et al., 2004).

Des études ont également relevé une diminution de la **vitesse de traitement** chez les patients (Abramovitch et al., 2013; Burdick et al., 2008; Christian et al., 2008).

L'attention soutenue est également impactée (Abramovitch et al., 2013).

On note également des déficits dans les tâches de **mémoire**, en particulier la mémoire visuelle et la mémoire verbale. Cependant, ces difficultés de mémoire sont généralement imputées à des difficultés de stratégie organisationnelle impliquant les fonctions exécutives⁵ (Bouvard et al., 2018; Kuelz et al., 2004; Olley et al., 2007) plutôt qu'à un problème d'attention ou d'aptitude visuo-spatiale.

Des travaux concernant l'inhibition de saccades oculaires montrent que les patients TOC présentent un déficit de **l'inhibition motrice**. Dans des tests oculomoteurs (tâche d'anti-saccade),

⁵ **Fonctions exécutives** : Ce terme désigne l'ensemble des processus nécessaires à l'adaptation aux situations nouvelles, notamment lorsque les comportements habituels et les compétences déjà acquises ne suffisent pas. Il s'agit donc des fonctions concernant l'apprentissage et la planification. Parmi ces fonctions, on trouve l'auto-régulation et le contrôle de l'impulsion, l'inhibition motrice, l'attention soutenue et la mémoire de travail, mais aussi la flexibilité mentale.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

les patients TOC présentent plus d'échec dans la suppression de la réponse motrice (Rosenberg, Averbach, et al., 1997; Rosenberg, Dick, et al., 1997). On constate également des temps de réaction plus long dans les tâches de type Stop-Signal chez les patients TOC par rapport aux contrôles, indiquant une difficulté dans l'inhibition de la réponse (de Wit et al., 2012; Tomiyama et al., 2022).

La flexibilité attentionnelle, qui reflète la capacité à focaliser son attention sur un aspect (par exemple, la forme plutôt que la couleur dans un stimuli visuel) ou en changer (passer de la forme à la couleur), est dégradée chez les patients (Chamberlain et al., 2021; Vaghi, Vértes, et al., 2017). **La flexibilité comportementale** est également réduite, comme montré par une tâche d'apprentissage inversé (Remijnse et al., 2006).

Les patients présentent un dysfonctionnement du **système de la détection de l'erreur**, qui ne permet pas de stopper les comportements de vérification, associé à une dysfonction de la régulation de l'activité du cortex orbito-frontal au regard du feedback de l'environnement (J.-Y. Rotge et al., 2015). Une méta-analyse confirme également des erreurs de contrôle inhibiteur et une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur, du SMA, de l'insula et du cortex préfrontal antéro-latéral pendant la détection de l'erreur, ce qui pourrait indiquer un système de détection de l'erreur hyperactif (Norman et al., 2019).

Enfin, les patients présentent un temps de réaction à la récompense augmenté, et une activité réduite dans le nucleus accumbens et dans l'insula à l'anticipation de cette récompense (Figue et al., 2011). Cette dysfonction du **circuit de la récompense** pourrait expliquer le TOC par une dépendance à la réduction de l'anxiété ressentie à la réalisation des compulsions.

2.4.2 UNE PATHOLOGIE DE LA DECISION ?

2.4.2.1 UN PROBLEME D'ACCUMULATION D'EVIDENCE ?

Concernant la décision perceptuelle, des déficits ont été constatés dans l'accumulation d'évidence dans différentes études s'appuyant sur tâches de discrimination de type RDK. Une première étude montre que dans les situations d'incertitude, les patients ont besoin d'accumuler plus d'évidence pour prendre une décision. Un modèle de type DDM montre que l'information entrant dans l'accumulateur d'évidence est de mauvaise qualité chez les patients (Banca et al., 2015). Sur la base d'une tâche similaire, Marton et collègues indiquent que les taux de dérive d'accumulation d'évidence chez les patients sont plus lents que chez les participants contrôles (Marton et al., 2019). De plus, une autre étude auprès d'une population sous-clinique hautement compulsive montre une sous-performance dans l'accumulation d'évidence (Hauser, Allen, et al., 2017). Cependant, les résultats plus récents dans une tâche de décision perceptuelle vont à l'encontre d'un déficit d'accumulation d'évidence dans la décision perceptuelle (Pushkarskaya & Ma, 2020).

2.4.2.2 UN PROBLEME D'INTEGRATION MULTI-ATTRIBUTS ?

Pour Pushkarskaya & Ma, le problème d'accumulation d'évidence porte plutôt sur l'évidence accumulée dans la décision basée sur la valeur subjective (Pushkarskaya & Ma, 2020). D'autres propositions situent un dysfonctionnement de la décision au niveau de la prise en compte du risque perçu. D'après Foa et collègues, les patients TOC prendraient plus de temps de délibération pour des situations avec un niveau de risque limité par rapport aux participants contrôles, différence qui ne se retrouverait pas dans les situations avec risque élevé (Foa et al., 2003), le temps perçu étant

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

corrélé au risque perçu. Pour l'équipe de George, les patients TOC discriminaient moins la valeur en situation de risque (George et al., 2019), ce qui pourrait être lié à une aversion au risque et à une altération de la prise en compte des feedbacks positifs dans l'apprentissage. La perception de la valeur prise en compte dans la fonction d'utilité subjective serait altérée.

Enfin, l'équipe de Vaghi (Vaghi et al., 2019) a observé que les patients évaluaient correctement les résultats obtenus suite à leurs actions, mais ne mettaient pas à jour leur comportement en fonction de ce résultat. Le maintien d'un comportement habituel par rapport à un comportement orienté par la valeur serait dû à un dysfonctionnement du système basé sur la valeur, explication qui serait étayée par une dissociation de la connectivité relative au traitement de la récompense (Alves-Pinto et al., 2019; K. Koch et al., 2018).

2.4.2.3 UN PROBLEME D'EQUILIBRE ENTRE COMPORTEMENT BASE SUR L'HABITUDE ET COMPORTEMENT ORIENTE VALEUR ?

Cependant, un autre modèle conceptualisé dans les années 2000 (Graybiel & Rauch, 2000; Sachdev & Malhi, 2005) propose que les symptômes du TOC sont liés à un déséquilibre entre le système de décision habituel et le basé sur la valeur. Une autre façon de voir les choses est que le comportement compulsif pourrait plutôt résulter d'un déficit de contrôle inhibiteur du comportement habituel, au détriment du comportement basé sur la valeur (Gillan et al., 2011, 2016; Gillan & Robbins, 2014). La rationalisation a posteriori du comportement compulsif par un besoin de réduire l'obsession conduirait à une alimentation des obsessions et à un renforcement du comportement compulsif. Ce modèle est ancré dans les observations neurobiologiques nombreuses (Jahanshahi et al., 2015) : les circuits fronto-striaux sont impliqués non seulement dans l'exécution d'actions dirigées vers un but et habituelles, mais aussi dans le contrôle inhibiteur. Le modèle suggère que le réseau fronto-striatal joue un rôle dans la régulation de l'inhibition dirigée vers un but et habituelle, à la fois dans les domaines moteurs et non moteurs, ce qui expliquerait certains symptômes du TOC, mais aussi de la maladie de Parkinson ou encore du syndrome de la Tourette. Cependant, une autre étude sur une population non diagnostiquée présentant des symptômes obsessionnels-compulsifs met en doute ce modèle du dysfonctionnement de l'articulation entre comportement habituel et comportement basé sur la valeur (Barzilay et al., 2022).

2.4.3 LA MALADIE DU DOUTE ? L'HYPOTHESE METACOGNITIVE

Le TOC est parfois surnommé « maladie du doute ». En effet, le doute a été identifié comme une caractéristique symptomatique dès les premières descriptions de la maladie (Janet, 1903). Le doute (Samuels et al., 2017) est fortement associé à des symptômes clefs du TOC ainsi qu'à la réponse à la psychothérapie. Différentes pathologies psychiatriques sont caractérisées par des dysfonctionnement des jugements de confiance, mais c'est dans les TOC que ces dysfonctionnements sont les plus prégnants (Hoven et al., 2019). Comme le laisse entrevoir les symptômes de vérification et de répétition de l'action, les patients présente une diminution de la confiance en leurs processus cognitifs, qu'il s'agisse de confiance perceptuelle, en leur mémoire ou en leur attention (Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017). Cette sous-confiance semble bien présente lorsque l'on contrôle la performance (Dar et al., 2022). Cependant une étude plaide pour une confiance intacte mais non prise en compte dans le contrôle de l'action (Vaghi, Luyckx, et al., 2017) : cette décorrélation entre confiance et action de vérification est

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

indicative de la sévérité des symptômes de la maladie. Il est à noter que les patients TOC et les personnes non diagnostiquées mais présentant un haut niveau de compulsivité diffèrent : les patients sont sous-confiants, tandis que les personnes hautement compulsives présentent une surconfiance (Hoven et al., 2022), ce qui indique que les études sur des populations sub-cliniques ne peuvent être généralisées qu'avec de grandes précautions.

Il est intéressant de remarquer que les pensées intrusives de doute concernent autant de patients TOC que de participants sains, comme le montre l'étude de Bouvard et collègues (Bouvard et al., 2018). Comme nous l'avons vu précédemment, les jugements de doute ou confiance sont un exemple de processus métacognitifs. Ce sont d'autres processus métacognitifs qui sont considérés comme explicatifs dans le modèle métacognitif du TOC proposé par Myers et Wells et illustré en Figure 10 (Myers & Wells, 2005; Wells et al., 2017). Dans ce modèle, ce n'est pas le jugement de confiance lui-même qui serait problématique chez les patients, mais plutôt des croyances métacognitives erronées à propos des pensées intrusives que seraient les doutes. L'importance accordée à ces doutes serait disproportionnée. Il y aurait également une fusion pensée-action : le patient assimile le simple fait d'avoir une pensée à la réalisation de cette pensée, ce qui fait que la simple pensée sans passage à l'acte nécessite déjà un comportement neutralisant, qui est l'accomplissement de la compulsion. Par ailleurs, ces croyances métacognitives erronées maintiennent les pensées intrusives dans l'espace cognitif du patient, entraînant des conséquences négatives pour sa régulation cognitive et émotionnelle. Par exemple, les vérifications répétées en réponse à une pensée intrusive de doute entraînent une réduction de la confiance en la mémoire.

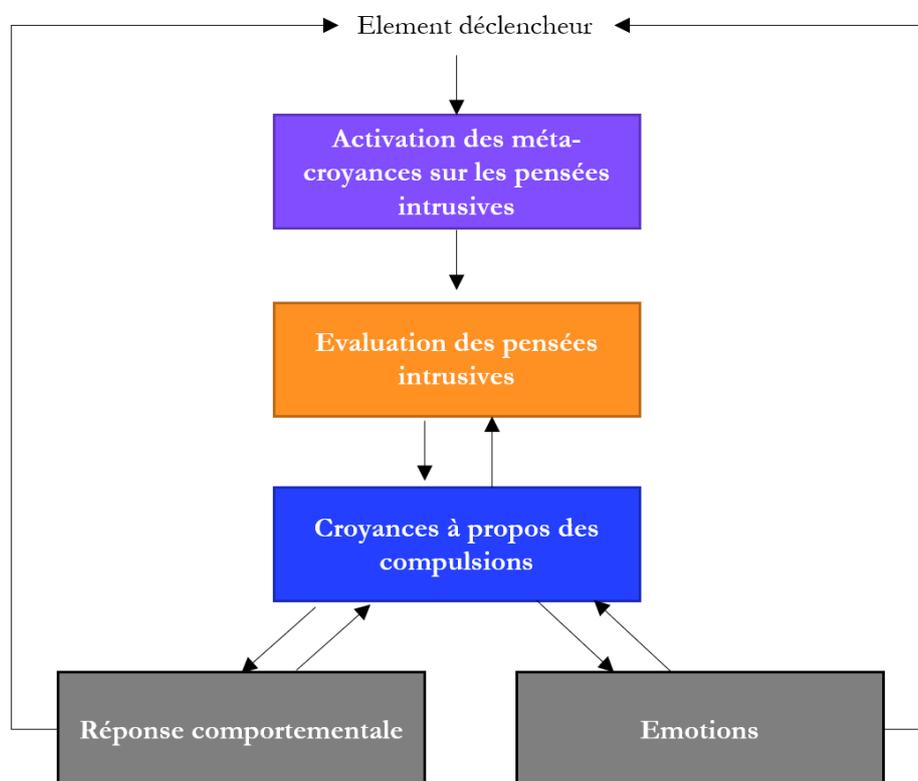


Figure 10 – Le modèle métacognitif du TOC
(Figure de Myers & Wells, 2005)

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

2.4.4 UN TROUBLE ANXIEUX ? ANOMALIES DANS LE TRAITEMENT DES EMOTIONS

Le TOC a longtemps été considéré comme un trouble anxieux, et longtemps classé comme tel dans le DSM-III, DSM-III-R, et DSM-IV (Stein et al., 2010), avec d'autres affections telles que le trouble anxieux généralisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, la phobie spécifique, l'anxiété sociale, ou encore le syndrome de stress post-traumatique. Il partage avec eux une hyperactivité de l'amygdale, comme l'ont mis en évidence van der Heuvel et collègues dans une étude utilisant la TEP - tomographie par émission de positons (van den Heuvel et al., 2004). L'objectif de cette étude était d'examiner les corrélations neurophysiologiques de la peur de la contamination chez un groupe de patients présentant des compulsions de lavage, ainsi que chez un groupe contrôle sain. Pour ce faire, une présentation aléatoire de stimuli visuels liés à la contamination et de stimuli visuels neutres a été utilisée. L'imagerie montre chez les patients une hyperactivité du système de l'anxiété, dont l'amygdale, et un déficit de l'inhibition de l'activité par le cortex préfrontal dorsolatéral, similaire à ce qui est observé dans les troubles anxieux. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse d'un contrôle fronto-striatal réduit des structures limbiques dont l'amygdale chez les patients. Une autre étude de Via et collègues (Via et al., 2014) montre que les altérations fonctionnelles de l'amygdale dans le TOC pourraient être spécifiquement influencées par les dimensions des symptômes. Ces symptômes prendraient leur origine dans des processus traités par l'amygdale, notamment la formation de la peur. Ce dysfonctionnement serait commun entre TOC et trouble anxieux généralisé (Weidt et al., 2016).

Une méta-analyse récente portant sur 25 études de neuroimagerie IRMf ou TEP pendant la présentation de stimuli à valence émotionnelle (Thorsen et al., 2018) indique que les patients présentent une hyperactivation notamment de l'amygdale, qui est plus prononcée chez les patients non-médicamenté, et en lien avec des comorbidités de troubles anxieux. Cette étude explique l'inconsistance des résultats des études sur l'activité de l'amygdale par un manque de contrôle des caractéristiques des patients (sous traitement médicamenteux ou non, notamment) et une faible puissance statistique.

Cependant, ce symptôme de forte anxiété n'est pas présent chez tous les patients concernés par le TOC. On estime que parmi les patients atteints de TOC, 60% d'entre eux présentent ou ont présenté un trouble anxieux (Adam et al., 2012). Et en effet on considère que l'activation de l'amygdale, bien que fréquemment rencontrée, ne joue pas un rôle central dans la physiopathologie du TOC, contrairement à ce qui est constaté dans d'autres troubles anxieux. Ces considérations justifient le fait que dans la dernière version du DSM-5, le TOC n'est plus classé comme un trouble anxieux : il est désormais regroupé dans une catégorie distincte de « **TOC et troubles apparentés** ».

Le changement de classification dans le DSM est cependant sujet à discussion parmi les spécialistes du TOC car d'autres études tendent à montrer que l'importance de l'anxiété est capitale parmi les symptômes. Par exemple, l'étude de Citkowska-Kisielewska et collègue qui compare les symptômes anxieux du TOC et du trouble d'anxiété généralisé montre l'importance du niveau d'anxiété dans le TOC, à un niveau qui peut être similaire entre les deux groupes (Citkowska-Kisielewska et al., 2019). La justification du changement de classification est à trouver ailleurs : les études suggèrent qu'il existe d'autres différences fondamentales entre le groupe des TOC et troubles apparentés, et

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

le groupe des autres troubles anxieux : le développement de la maladie, les comorbidités, les facteurs familiaux, les facteurs de risques et biomarqueurs génétiques , les corrélats de la personnalité, les processus cognitifs et émotionnels, et la réponse aux traitements médicaux (Van Ameringen et al., 2014).

2.4.5 SYNTHÈSE : UN MODÈLE COGNITIF DU TOC ET DE SES DYSFONCTIONNEMENTS

Au regard de ces différents déficits cognitifs explorés, il est possible de détailler le modèle cognitif du TOC au-delà du cycle obsession, anxiété, compulsions, soulagement, renforcement de l'obsession, afin de représenter les difficultés liées à la métacognition et à la prise de décision, qui font l'objet de ce travail de thèse.

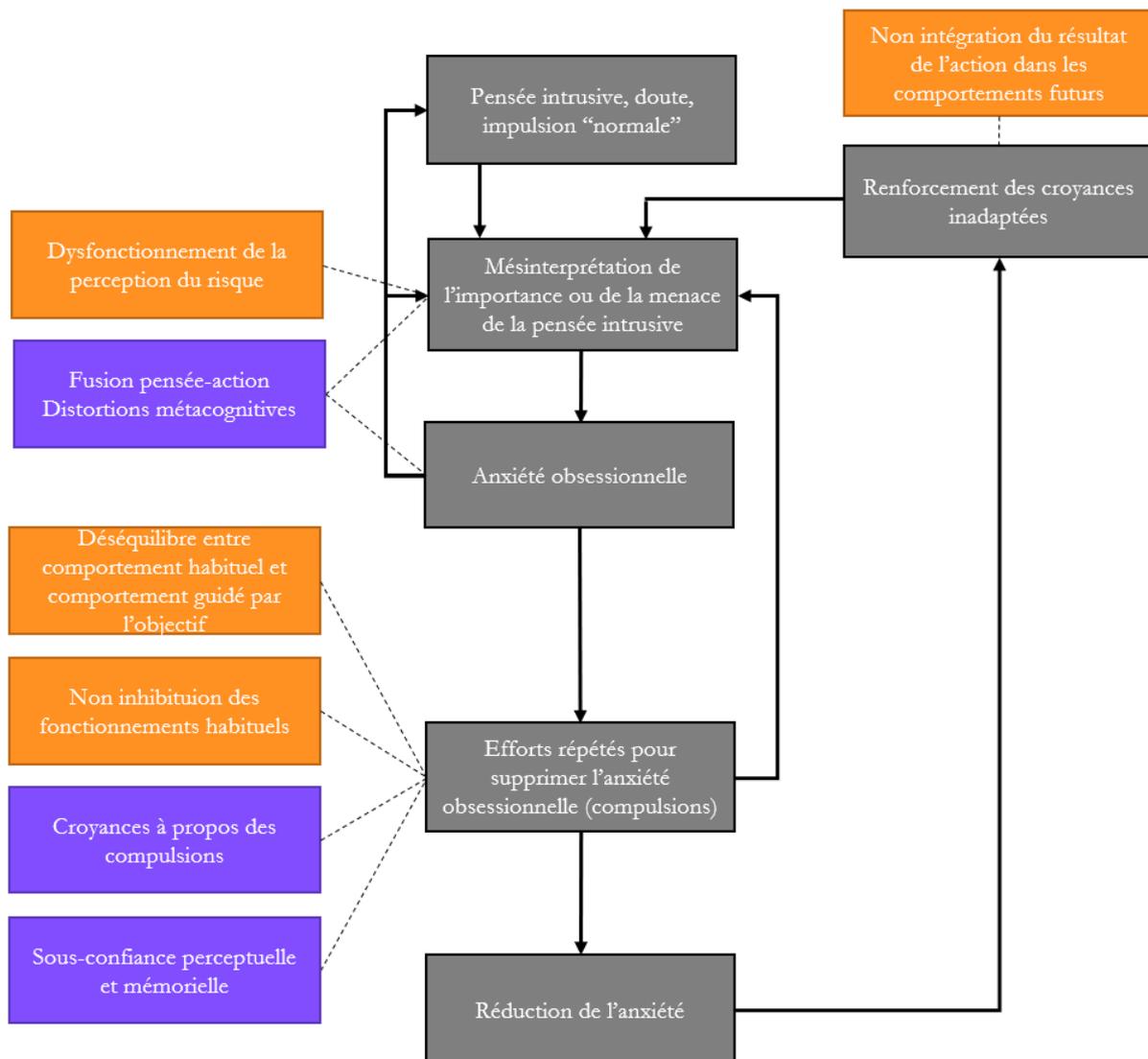


Figure 11 - Modèle cognitif du TOC

Les dysfonctionnements relatifs à la métacognition sont représentés en violet et les dysfonctionnements de la décision sont représentés en orange (figure adaptée de Abramowitz et al., 2009a).

2.5 PHYSIOPATHOLOGIE : HYPERACTIVITE ET HYPERCONNECTIVITE DU NST

Les traits cliniques des TOC semblent partagés également entre les différentes cultures (Fontenelle et al., 2004) : onset relativement précoce, chez l'enfant ou le jeune adulte, balance obsession-compulsion, nature des compulsions majoritaires. Des facteurs culturels pourraient intervenir sur l'objet des obsessions, mais les points communs plaident pour l'existence d'un substrat biologique commun.

2.5.1 ANATOMIE CORTICALE

On note chez les patients TOC une différence volumétrique et métabolique du cortex orbito-frontal, ainsi qu'une hyperactivité basale corrélée à la sévérité des symptômes, qui diminue après un traitement efficace (J.-Y. Rotge et al., 2009). Une différence de gyrification est également constatée (Bowen et al., 2021). Cette zone est habituellement associée au traitement des informations émotionnelles, à l'adaptation du comportement, ainsi qu'à la prise de décision basée sur la valeur. Le cortex cingulaire antérieur, en lien avec la détection de l'erreur, présente également cette différence volumétrique, électrophysiologique et métabolique (Perera et al., 2019; J.-Y. Rotge et al., 2009). Enfin, le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué dans de multiples fonctions cognitives dont la prise de décision et le contrôle de la compulsivité, présente chez les patients une activité réduite (Aouizerate et al., 2004; Hirosawa et al., 2013)

2.5.2 ANATOMIE SOUS-CORTICALE

Les patients présentent des volumes thalamiques significativement plus grands que les participants sains, et la sévérité des symptômes corrèle significativement avec la taille d'effet (J.-Y. Rotge et al., 2009). Par ailleurs, l'observation de patients développant une symptomatologie de type TOC suite à des lésions focales des ganglions de la base (Haynes & Mallet, 2010) a mis en évidence le rôle de ces structures dans la pathologie. Incluant le striatum, le globus pallidus, NST, la substance noire et le noyau caudé, elles régulent notamment les comportements automatiques et le basculement entre habitude et objectif – nous détaillerons ces structures au §3.1.1. Plus précisément, il existe des différences significatives de l'activité du noyau sous-thalamique ventral chez les patients : un taux de décharge plus bas, une activité de type bouffée prédominante, des bouffées moins fréquentes mais plus longue (M. L. Welter et al., 2011) ainsi qu'une asymétrie de la distribution des rafales, et une activité prédominante dans la bande delta (Mulders et al., 2016). L'activité de la bande thêta a également été proposée comme un biomarqueur des TOC (Rappel et al., 2018). On note également chez les patients des différences de volume du noyau caudé (Vattimo et al., 2019).

2.5.3 DYSFONCTIONNEMENT GENERAL DU CIRCUIT CORTICO-STRIATO-THALAMO-CORTICAL

Des boucles parallèles relient ces différentes zones du cortex aux ganglions de la base, et au thalamus, formant un circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) assurant différentes fonctions (Alexander et al., 1986) – ces circuits sont présentés plus en détail au §3.1.2. Le modèle explicatif dominant du TOC repose sur un dysfonctionnement général de ce circuit, plutôt que sur une altération spécifique des zones anatomiques. Ce dysfonctionnement porterait plus particulièrement

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

sur les fonctions associatives et limbiques, en raison de déséquilibres entre mécanismes glutamatergiques et GABA-ergiques (Richter & Ramos, 2018).

En effet, les liaisons cortico-basales des boucles associatives et limbiques sont réduites chez les patients, et associées à des projections du cortex vers le striatum et le thalamus anormalement spécialisées (Haynes et al., 2018). De plus, une connectivité réduite du STN avec le cortex préfrontal dorsolatéral est associée à des symptômes obsessionnels-compulsifs chez le participant sain (Morris et al., 2017). Certaines études montrent que la connectivité entre région frontale et striatale est plus importante au repos chez les patients TOC que chez les participants sains. (E. E. Smith et al., 2020). D'autres études indiquent que chez les patients, la connectivité fonctionnelle entre le striatum et le cortex cingulaire antérieur, ainsi que cortex préfrontal dorsolatéral, est altérée, avec une augmentation simultanée des connexions striatales et thalamiques vers d'autres zones temporo-limbiques, pouvant s'interpréter comme une dysconnectivité interne au circuit compensée par une hyperconnectivité vers l'extérieur (Fajnerova et al., 2020).

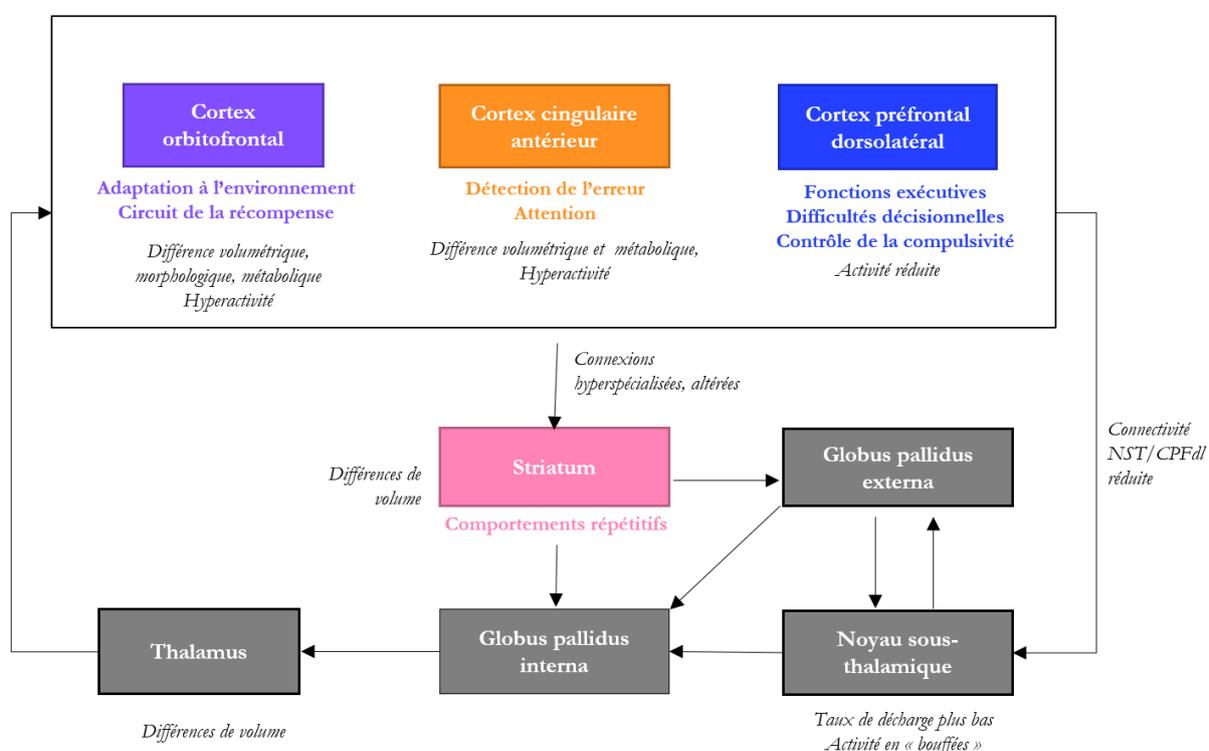


Figure 12 - Synopsis récapitulatif des particularités neuroanatomiques et fonctionnelles des patients atteints de TOC.

Les principales fonctions des zones affectées sont également rappelées. Les caractéristiques en italiques sont celles qui caractérisent les patients avec TOC.

Mulders et collègues proposent que la dysfonction du NST entraîne une disruption du traitement de l'information combiné entre systèmes limbique et associatif, entraînant l'apparition des obsessions et des compulsions (Mulders et al., 2016). La modulation de l'activité du NST permettrait la normalisation du comportement, en facilitant l'envoi d'information compensatoire des ganglions de la base vers le cortex, permettant une meilleure prise en compte du contexte environnemental. Nous détaillerons l'implication du NST dans les fonctions associatives et limbiques au chapitre 3.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

2.5.4 NEUROTRANSMETTEURS

Comme le laissent entrevoir les facteurs génétiques liés les neurotransmetteurs vus au §2.3, l'implication de la sérotonine est confirmée par l'efficacité de l'administration d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ou ISRS (Swierkosz-Lenart et al., 2023). Un déséquilibre dopamine-sérotonine a également été relevé chez les patients, avec une production dopaminergique excessive combinée à un déficit d'activité sérotoninergique affectant le circuit de la motivation (Szechtman et al., 2014). Les patients résistants aux IRS peuvent répondre à une augmentation du traitement avec adjonction d'un antagoniste de la dopamine, ce qui corrobore une coopération entre sérotonine et dopamine dans le TOC. Cependant, cette interaction reste à clarifier (Sgambato-Faure & Tremblay, 2017; Szechtman et al., 2020). Par ailleurs, les patients présentent un excès de glutamate dans le liquide céphalorachidien (Chakrabarty et al., 2005), et au contraire une concentration réduite dans le cortex préfrontal ventromédial (Batistuzzo et al., 2021). Il a été suggéré que la prédisposition génétique à une altération des neurotransmissions glutamatergiques pourrait être à l'origine à la fois d'un dysfonctionnement de la communication dans le circuit CSTC, et d'inflammations auto-immunes menant à des altérations anatomiques du circuit CSTC. L'effet thérapeutique observé avec les IRS pourrait également être dû à leur action sur les concentrations de glutamate (J. Y. Rotge et al., 2010).

2.6 LE CONTINUUM THERAPEUTIQUE

Lorsque le TOC nécessite un traitement, soit à partir d'un score Y-BOCS de 16, le traitement de première intention est une association de psychothérapie et médicamenteuse. En cas d'insuffisance, on pourra adjoindre un traitement de 2^e ligne (Swierkosz-Lenart et al., 2023). On considère l'efficacité du traitement de la façon suivante :

- Réponse complète lorsque la réduction du score Y-BOCS est supérieure à 35% ; ce qui concerne environ 20% des patients,
- Réponse partielle lorsque la réduction du score se situe entre 25 et 35%, ce qui concerne 60% des patients,
- Absence de réponse lorsque la réduction du score est inférieure à 25%, ce qui concerne 20% des patients : on parle d'un TOC résistant.

Pour 10 % des patients atteints, le TOC est à la fois résistant et très sévère. Il est donc nécessaire d'avoir recours à d'autres approches pour ces patients-là.

2.6.1 PSYCHOTHERAPIES, THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

La première approche thérapeutique pour le TOC est la **psychothérapie de type cognitivo-comportementale** ou TCC. Cette psychothérapie repose sur plusieurs axes : restructuration cognitive, psychoéducation, parfois thérapie d'exposition qui peut être aidée d'un protocole EMDR.

Le clinicien travaille à une **restructuration cognitive**. Tout d'abord, il s'agit pour le patient d'apprendre à reconnaître les pensées intrusives automatiques et neutralisantes pour ce qu'elles sont. Il travaille sur un décentrage, sur les probabilités réelles de réalisation des obsessions, ou

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

encore sur l'expérimentation. Il est à noter que cette approche est limitée par le fait que le patient a souvent conscience que ses obsessions revêtent un caractère exagéré. Par ailleurs, le fait d'insister sur la discussion de ces pensées peut avoir pour effet de leur accorder davantage d'importance, et l'obsession peut se déplacer sur un autre objet, tel que la recherche d'information⁶.

La **psychoéducation**⁷ revêt également une importance majeure dans la thérapie : il s'agit pour le patient de comprendre les ressorts psychiques et neurobiologiques de sa maladie. Le patient apprend à repérer ses symptômes et à les considérer au regard de la maladie en ayant constamment recours au diagnostic.

Une thérapie fréquemment utilisée est celle **d'exposition avec prévention de la réponse**⁸. Elle consiste à exposer, plus ou moins progressivement, le patient à ses obsessions, en lui demandant de réfréner ou de différer la réponse. Ce type d'approche peut être difficile à mettre en œuvre chez les patients TOC qui vont ressentir une anxiété augmenter, et peuvent être confrontés à un fort sentiment d'échec si seule la réalisation de la compulsion parvient à soulager l'anxiété, quel que soit le temps de résistance accompli : la prévention de la réponse peut avoir pour seul effet de maintenir l'obsession. Cette thérapie peut donc être accompagnée par un protocole de type **EMDR** (Eye Movement Desensitization and Reprocessing⁹), visant à traiter les éventuels traumatismes.

Le protocole de la TCC s'établit sur 6 à 12 mois afin d'atteindre sa pleine efficacité, à raison de 2 séances hebdomadaires. Elle est efficace dans la moitié des cas : pour 40% des patients, l'amélioration ne sera que partielle, et pour 10 % elle sera nulle. De plus, en France, cette approche est limitée par un faible nombre de thérapeutes formés. À noter à ce participant, la dissémination en ligne des outils de TCC constitue une vraie avancée pour le traitement du TOC ([Hirschtritt et al., 2017](#)).

⁶ **Exemple de restructuration cognitive** - Un patient a une obsession de danger d'incendie à cause des plaques électriques de sa cuisine, couplé à une compulsion de vérification.

- Probabilités réelles : on peut demander au patient de se renseigner sur les statistiques concernant les incendies déclenchés par des plaques électriques – une information précise peut parfois être difficile à trouver.
- Décentrage : on peut demander au patient d'imaginer que la situation arrive non pas à lui, mais à une de ses connaissances. Quelle serait alors sa réaction ?
- Expérimentation : on pourra lui proposer de faire l'expérience de ce risque : poser une feuille de papier sur la plaque allumée, en ayant disposé au préalable à proximité un seau d'eau et une pince qui permettrait d'éteindre la feuille au cas où cette dernière se mettrait en feu. Bien évidemment, cela n'arriverait pas, le dispositif a précisément pour objectif de montrer que la probabilité que l'incident redouté survienne est quasi nulle.

⁷ **Exemple de psychoéducation** - Le patient apprend à repérer son obsession : à chaque fois qu'il se confronte à cette peur de l'accident domestique, il se souvient qu'il n'est pas nécessaire d'essayer de se rassurer avec des pensées rationnelles puisque l'obsession est une manifestation directe de cette maladie qui rend son cerveau hyperactif à certains égards.

⁸ **Thérapie d'exposition avec prévention de la réponse** : Par exemple, on demandera à un patient ayant une obsession de contamination liée à une compulsion de lavage des mains de se contaminer volontairement en posant ses mains sur le sol, puis d'attendre au moins 10 minutes avant de céder à la compulsion de lavage. L'objectif est une augmentation progressive de l'exposition à la contamination et de la résistance à la compulsion.

⁹ **EMDR** : Cette approche thérapeutique vise à traiter les traumatismes. L'idée sous-jacente est que les symptômes du traumatisme sont liés à une perturbation du traitement de l'information par le cerveau. Le protocole de l'EMDR, très précis et encadré, repose sur l'identification des traumatismes associés à des stimulations oculaires bilatérales destinées à faciliter la restructuration émotionnelle autour du souvenir traumatisant.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

La thérapie psychodynamique d'inspiration Freudienne, ayant pour objectif d'explorer les conflits inconscients à l'origine du trouble, n'a pas d'efficacité démontrée.

2.6.2 PHARMACOTHERAPIE

Les objectifs de la pharmacothérapie sont d'agir sur les neurotransmetteurs : augmenter la sérotonine pour réduire l'excès d'activité préfrontale et limiter les axes excessifs ; réduire la trop grande activité dopaminergique au niveau du striatum ventral, et donc la tendance à la répétition des actes ; et équilibrer GABA/glutamate pour assurer une stabilité émotionnelle, évitant les virages maniaques sous antidépresseurs. Les molécules préconisées en première intention sont des **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**. Bien qu'on les classe parmi les antidépresseurs, ces molécules ont aussi un effet anti-TOC lorsqu'on les utilise à des doses 2 à 3 fois plus élevées que pour la dépression cependant, pour une efficacité de 25 à 45% de diminution des symptômes. Le délai d'apparition de l'effet est également plus long : il faut compter 3 à 6 mois de traitement. La **clomipramine**, antidépresseur tricyclique contenant du chlore, est également reconnue pour son effet anti-TOC, avec une diminution des symptômes dans 40 % des cas. Elle agit sur la transmission sérotoninergique. Cependant, elle est moins bien tolérée que les ISRS en raison de ses effets cardiaques et de sa toxicité. Dans le cas d'une inefficacité de ces traitements, ou s'il y a des tics associés, on pourra tenter une augmentation du dosage, un changement de molécule, un changement du mode de délivrance (intraveineuse), une stratégie de potentialisation par des antipsychotiques ou des agents glutamatergiques.

Le traitement médicamenteux du TOC, en comparaison de la dépression, se fera donc avec des doses plus élevées, il est plus lent, et nécessite une chronicité plus longue pour un taux de réponse plus modeste que dans la dépression. Le traitement doit être maintenu au moins 12 à 18 mois avant de tenter une diminution du dosage. La durée de la prescription est souvent longue – jusqu'à plusieurs années – et se poursuit après la disparition des symptômes.

2.6.3 PSYCHOCHIRURGIE LÉSIONNELLE ET ELECTROSTIMULATION TRANSCRANIENNE

Avant les traitements médicamenteux et les psychothérapies, le traitement du TOC impliquait un recours à la psychochirurgie. Aujourd'hui, il y a un large consensus pour limiter la chirurgie lésionnelle à certains TOC chroniques, sévères, invalidants et résistants aux traitements. L'opération est effectuée par radionéurochirurgie stéréotaxique par rayon gamma (gamma-knife). Les cibles de la chirurgie lésionnelle du TOC sont celles pour lesquelles on a déjà identifié une hyperactivité ou une hyperconnectivité (Missa, 2013). Plusieurs types d'intervention sont possibles (B. Greenberg et al., 2009) :

- **Capsulotomie antérieure** : une lésion est faite entre le cortex préfrontal et le thalamus, au niveau de la capsule interne. L'évolution est favorable dans un tiers à la moitié des cas.
- **Cingulotomie antérieure** : la section est pratiquée au niveau de la fibre reliant le gyrus cingulaire au système limbique. De même, l'évolution est favorable dans un tiers à la moitié des cas.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- **Tractotomie subcaudée** : la lésion est pratiquée entre le COF et la tête du noyau caudé. L'amélioration est effective chez 50 à 75% des patients.
- **La leucotomie bilimbique** consiste à combiner cingulotomie antérieure et tractotomie subcaudée, pour une amélioration dans 50 à 75% des cas.

Cependant, il reste encore une incertitude quant aux zones à cibler. Il est également essentiel de prendre en compte le caractère irréversible de l'intervention et ses effets indésirables parfois graves.

D'autres thérapies moins invasives sont actuellement à l'étude : des essais cliniques sont en cours en stimulation magnétique transcrânienne répétitive, ainsi qu'en stimulation transcrânienne à courant continu (Swierkosz-Lenart et al., 2023). L'électroconvulsivothérapie n'a pas donné lieu à essai clinique contrôlé, cette thérapie n'est donc pas indiquée pour le traitement du TOC.

3 LE NOYAU SOUS-THALAMIQUE

Si le NST constitue une cible prometteuse pour le traitement du TOC par SCP, c'est qu'il se situe au sein des ganglions de la base, au cœur de complexes boucles fonctionnelles thalamo-cortico-sous-corticales. Dans ce chapitre, je présenterai l'anatomie fonctionnelle du NST, en situation dans différents réseaux fonctionnels. Puis je présenterai, de façon générale, la thérapie de stimulation cérébrale profonde, pour arriver à son application au NST dans le cas du TOC, en détaillant les effets cognitifs de cette stimulation, et ce que cela nous apprend sur les fonctions du NST dans les processus décisionnels.

3.1 UNE STRUCTURE DES GANGLIONS DE LA BASE, AU CŒUR DES BOUCLES THALAMO-CORTICO-SOUS-CORTICALES

3.1.1 LOCALISATION ET NOMENCLATURE

Les **ganglions de la base**, également appelés **noyaux gris centraux**, sont un ensemble de structures de substance grise situé dans la partie profonde de chaque hémisphère ([voir par exemple Riva et al., 2018; Rubin, 2013; Worbe et al., 2010...](#)). Comme nous l'avons entrevu, ils participent à des fonctions motrices mais aussi cognitives et émotionnelles : ils sont donc importants pour le comportement. Il est nécessaire de détailler la terminologie de ces structures afin de mieux comprendre à la fois le rôle fonctionnel du NST, les effets de la stimulation cérébrale profonde et les cibles choisies pour le traitement du TOC.

Ces structures sont :

- Le **putamen**,
- Le **globus pallidus** également appelé **pallidum**, ou encore **paléo-striatum**, constitué de sa partie externe (GPe) et interne (GPi),
- Le **noyau caudé** ou **caudate nucleus**, formé d'une tête, d'un corps et d'une queue,
- Le **noyau acumbens** ou **nucleus accumbens**, situé sous le noyau caudé,
- La **substance noire** ou **substantia nigra**, située dans la partie supérieure du tronc cérébral, est composée de deux parties :
 - **Substantia nigra reticulata**, ou **SNr**,
 - **Substantia nigra pars compacta**, ou **SNpc**, constituée de neurones dopaminergiques, reliée au noyau caudé et au putamen. C'est cette partie qui est affectée par la maladie de Parkinson, ce qui entraîne un déficit dopaminergique au niveau du putamen et du noyau caudé, ainsi que dans la maladie de Huntington ([Oyanagi et al., 1989](#)),
- Le **noyau sous-thalamique**, abrégé ici en **NST**, dont l'anatomie fonctionnelle sera détaillée dans le paragraphe suivant.

Putamen et globus pallidus sont regroupés sous l'appellation **noyau lenticulaire**.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

Le **striatum**, également appelé **néo-striatum** ou **corps strié**, est un sous-ensemble des ganglions de la base, constitué du **striatum ventral** rassemblant nucleus accumbens et bulbe olfactif, et du **striatum dorsal** composé du putamen et du noyau caudé.

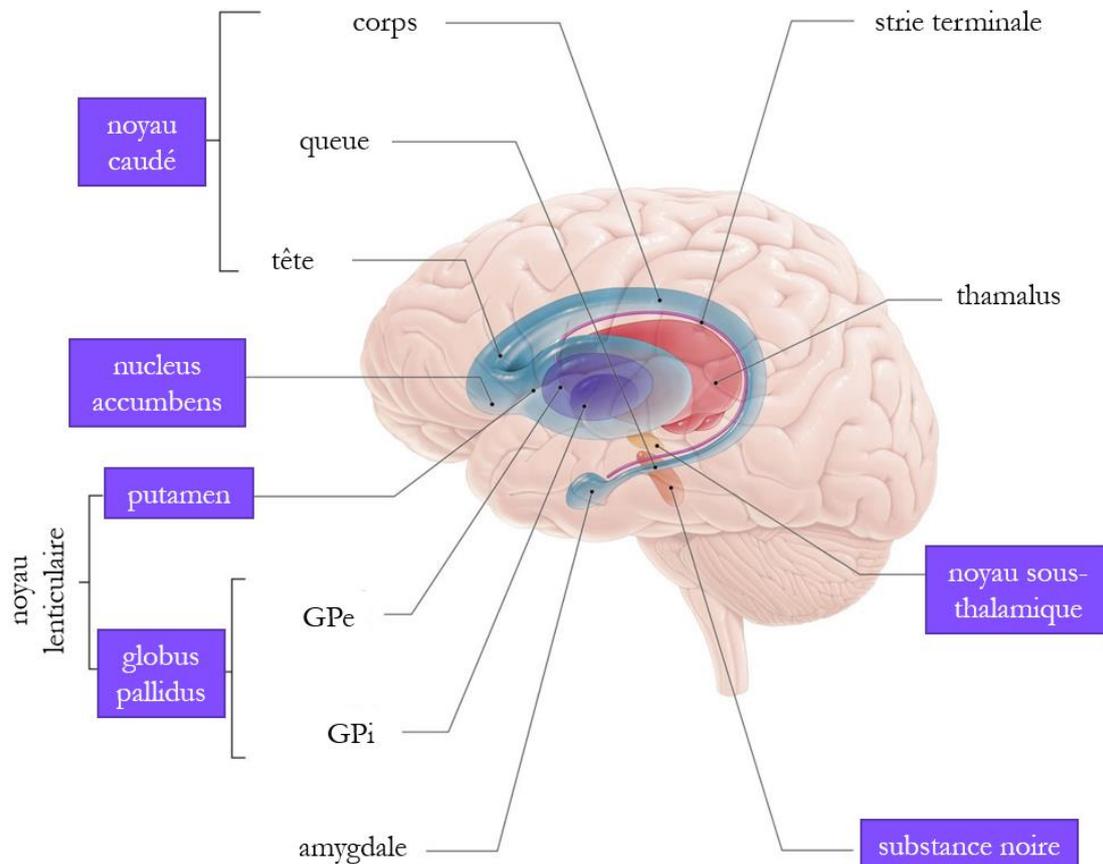


Figure 13 - Localisation anatomique des structures sous-corticales d'intérêt.

Les ganglions de la base sont en violet. Figure de Kenhub.com.

La **capsule interne** est une structure de substance blanche localisée entre le noyau lenticulaire d'une part, et le thalamus et le noyau caudé d'autre part. Elle est constituée d'un bras antérieur (en anglais **ALIC** pour anterior limb of the internal capsule), d'un bras postérieur, et d'un genou qui relie les deux bras. La **strie terminale** ou **stria terminalis** est une structure de substance blanche localisée sur le bord de la surface ventriculaire du thalamus. Les **noyaux du lit de la strie terminale** ou **BNST** pour **bed nucleus of the stria terminalis** sont des structures de matière grise entourant la stria terminalis. Bien que proches, capsule interne, stria terminalis et BNST ne font pas partie des ganglions de la base ; cependant nous les mentionnons car ils font partie des cibles possibles de stimulation cérébrale profonde dans le TOC.

3.1.2 ORGANISATION EN RESEAUX FONCTIONNELS : LES BOUCLES CORTICO-THALAMO-SOUS-CORTICALES

Les ganglions de la base jouent un rôle dans les fonctions motrices, cognitives et limbiques. En effet, chacun des noyaux est composé de différents territoires fonctionnels, qui ne sont pas entièrement séparés mais se superposent. Ces territoires sont connectés à trois grands réseaux

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

fonctionnels : un circuit moteur, un circuit associatif qui regroupe les fonctions cognitives et exécutives, et un circuit limbique support des émotions et de la motivation. Ces circuits s'étendent jusqu'au cortex et constituent des boucles **cortico- thalamo-sous-corticales**, que l'on abrégera en CTSC - Figure 14.

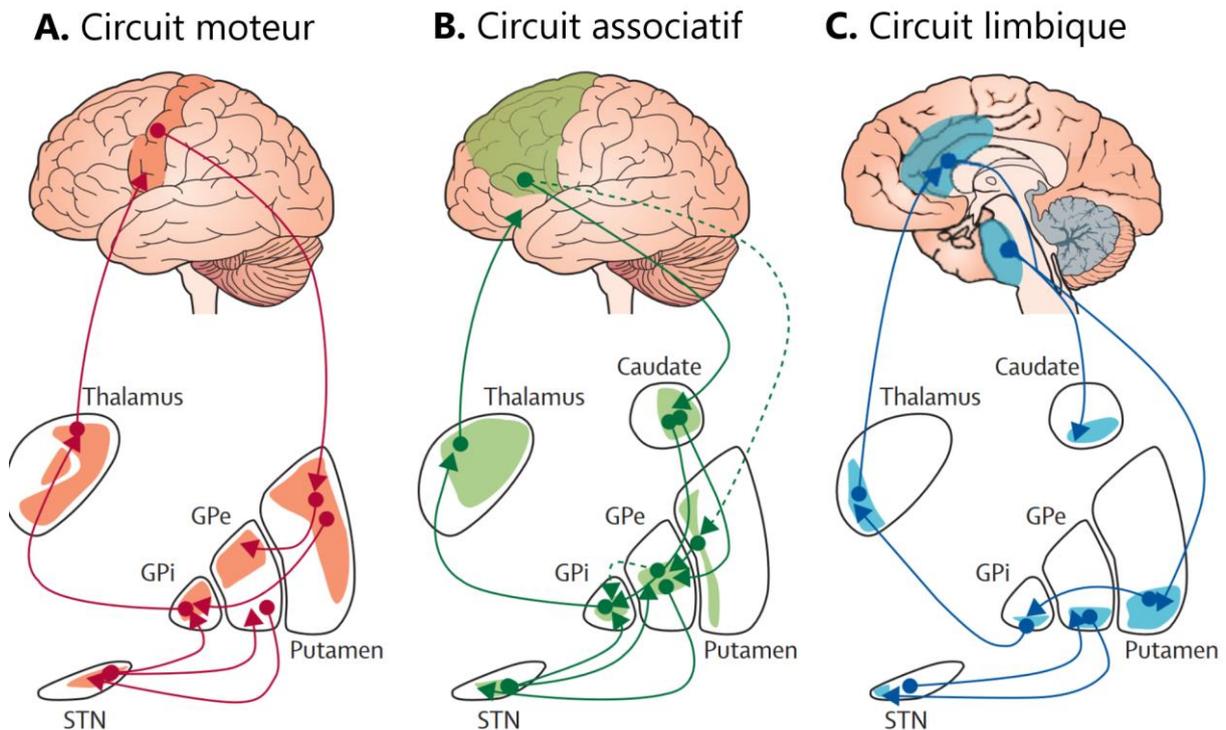


Figure 14 - Les circuits cortico-thalamo-sous-corticaux.

En **A** - couleur rouge, le circuit moteur, en **B** - couleur verte le circuit associatif, en **C** - couleur bleue le circuit limbique. (figure de Obeso et al., 2008)

Ainsi, les ganglions de la base jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'action : non seulement dans les fonctions motrices mais aussi dans l'attention, la sélection, la mémoire de travail, l'initiation et l'inhibition des différentes étapes. Trois voies de connexion ont été identifiées dans les ganglions de la base (Alexander et al., 1986; Nambu et al., 2002; Perez-Costas et al., 2010) :

- La **voie directe** GABAergique relie le GPi et la substance noire. Elle inhibe la sortie GABAergique des ganglions de la base, ce qui a pour conséquence la désinhibition du thalamus.
- La **voie indirecte** projette du GPe au NST, le NST projette au GPi et à la substance noire. Le signal excitatoire envoyé aux neurones GABAergiques du GPi et de la substance noire a pour résultat une inhibition du thalamus.
- La **voie hyperdirecte** relie directement le cortex moteur et le GPi via le NST afin d'inhiber les actions qui ont déjà été initiées, ce qui permettrait le contrôle des impulsions.

Ces trois voies sont impliquées dans les différentes fonctions (Nelson & Kreitzer, 2014) :

- **Fonction motrice** : facilitation de la commande motrice, régulation du tonus et des réactions posturales, contrôle des gestes automatiques. En particulier, le striatum joue un

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

rôle important dans les mouvements automatiques, et le pallidum contrôle la posture. Les cellules du noyau caudé sont actives pendant la préparation du mouvement. Le putamen participe à l'initiation et à l'exécution du mouvement.

- **Fonction cognitive-associative** : intégration des informations en provenance de différentes modalités sensorielles et motrices, et des conséquences passées et futures dans l'apprentissage.
- **Fonction limbique** : contrôle les émotions, les motivations et certains processus attentionnels, ainsi que les comportements instinctifs nécessaires à la survie tels que l'alimentation, la reproduction ou la fuite en cas de danger.

L'intégration de ces différentes fonctions permet aux ganglions de la base de jouer un rôle fondamental dans la sélection et le contrôle de l'action. Il faut noter que ces boucles et fonctions ne sont pas purement séparées : elles empruntent parfois des voies communes et concernent des territoires qui se superposent (Mathai & Smith, 2011).

3.1.3 TERRITOIRES, CONNEXIONS ET VOISINAGE DU NST

Situé au cœur des réseaux des ganglions de la base, le NST est une structure en forme de lentille, de quelques 240 mm³ et composé d'environ 560 000 neurones chez l'humain (Bonnevie & Zaghoul, 2019). Le NST reçoit des connexions de différents circuits fonctionnels. Les profils de connectivité confirment une organisation tripartite, observée chez les animaux non-humains, et retrouvée également chez l'humain (Lambert et al., 2012) :

- La zone **dorsale** constitue le territoire **moteur** du NST. Elle reçoit des connexions afférentes de la SNc, du GPe, et projette des connexions efférentes vers le cortex moteur et la substance noire.
- La zone **ventro-médiale** constitue le territoire **associatif** du NST. Elle reçoit des connexions afférentes des cortex préfrontal et orbitofrontal (contrôle des fonctions cognitives, prise de décision, fonctions exécutives), de la SNc et du GPe. Elle projette vers le GPe, la SNr et la SNc.
- Enfin, la zone **antérieure** constitue le territoire **limbique** du NST. Elle reçoit des connexions afférentes du cortex cortex limbique et paralimbique, du pallidum ventral, de la SNr et de la SNc. Elle projette des connexions vers le pallidum ventral, la SNr et la SNc.

Cependant, l'hypothèse d'une ségrégation tripartite nette du NST est remise en question notamment par la variabilité des études sur le primate non-humain (Emmi et al., 2020). Il est possible que cette ségrégation ne soit pas aussi nette qu'initialement proposé, mais qu'elle présente des zones de recouvrement assez large.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

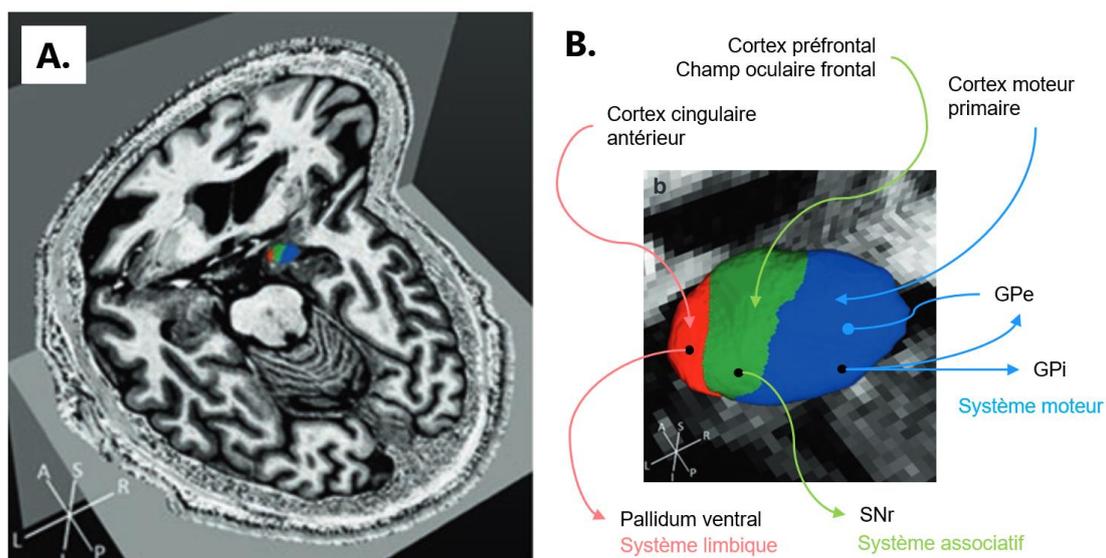


Figure 15 - Localisation, connexions et territoires du noyau sous-thalamique.

A. Orientation anatomique. **B.** Le NST est divisé en un territoire moteur, représenté ici en bleu, un territoire associatif ventro-médial en vert, et un territoire limbique à son extrémité ventrale, ici en rouge. Chaque territoire reçoit des connexions afférentes du cortex et projette vers différents noyaux gris centraux. Ces interactions permettent un contrôle direct de fonctions cognitives, limbiques et motrices. (Figure adaptée de Benarroch, 2008; et Temel et al., 2020)

Les travaux de Haynes et Haber (Haynes & Haber, 2013) montrent plus précisément que le NST reçoit des projections du cortex préfrontal également organisées topographiquement : les zones limbiques projettent vers l'extrémité médiale du noyau, les zones associatives vers la moitié médiale et les zones motrices vers la moitié latérale - Figure 15. Dans le § 3.4, nous verrons que le NST joue un rôle dans de nombreuses fonctions liées aux processus décisionnels.

Le NST est entouré sur sa face antérolatérale par la capsule interne, le pédoncule cérébral et la substance noire du côté ventrolatéral, le noyau rouge du côté postéromédial, et le thalamus et la zona incerta du côté dorsal (Weintraub & Zaghoul, 2013). Nous verrons dans les chapitres suivants que la stimulation cérébrale profonde peut avoir des effets sur les structures adjacentes au territoire visé (Temel et al., 2020). Notamment :

- Le MFB ou Medial forebrain bundle est situé dans la zone médiodorsale au STN. C'est une projection qui module l'humeur.
- Le pédoncule cérébral – dans la zone latérale au NST. La stimulation de cette zone peut provoquer des sensations de chatouillis ou de démangeaison et de dysarthrie.

3.2 LA STIMULATION DU NST, UNE THERAPIE PROMETTEUSE

En complément de la psychochirurgie lésionnelle classique ou stéréotaxique, qui comporte toujours une certaine forme de dommage cérébral irréversible, les neurochirurgiens ont exploré ces dernières années une technique de neurostimulation par stéréotaxie, la Stimulation Cérébrale Profonde ou SCP. Cette thérapie consiste en l'insertion d'électrodes dans une structure cible, permettant l'application d'un courant à haute fréquence, de façon chronique.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

3.2.1 UNE THERAPIE MISE AU POINT DANS LES ANNEES 80

La stimulation cérébrale profonde telle qu'utilisée aujourd'hui a été mise au point dans les années 80 par le Pr Alim-Louis Benabid, au CHU de Grenoble-Alpes. À l'époque, la procédure standard pour le traitement des troubles moteurs était la thalamotomie du VIM (nucleus ventralis intermedius). Avant de réaliser une chirurgie lésionnelle, le principe est de stimuler avec différentes électrodes, à basse fréquence, les zones potentielles cibles, à patient éveillé, afin de réaliser une exploration fonctionnelle. Lors de cette procédure, il a été remarqué que la stimulation du VIM à haute fréquence, 100 Hz permettait de stopper le tremblement du syndrome extrapyramidal¹⁰ (Benabid et al., 1987). L'équipe a donc mis au point un nouveau protocole, associant la thalamotomie du VIM pour le côté le plus atteint par les symptômes, et une stimulation continue par des électrodes internes reliées à un stimulateur sous-cutané pour l'autre côté.

Cette approche thérapeutique se distingue de la neurochirurgie ou psychochirurgie traditionnelle qui impliquait la destruction plus ou moins sélective de certaines régions cérébrales. Dans la SCP, le cerveau n'est pas altéré car la stimulation est réversible, ce qui présente un intérêt indiscutable par rapport aux techniques utilisées précédemment.

3.2.2 EFFETS MECANISTIQUES DE LA STIMULATION

On ne comprend pas encore clairement les mécanismes d'action de la SCP à haute fréquence qui expliqueraient son effet thérapeutique. Une hypothèse suggère que la SCP pourrait inhiber l'activité du corps cellulaire du neurone au site de stimulation, ce qui entraînerait également une inhibition de l'activité synaptique (Filali et al., 2004). Cela signifie que le flux de décharges neuronales serait bloqué, autrement dit, un effet de « silenciation » des neurones - Figure 16 et Figure 17.

L'inhibition observée pourrait résulter de plusieurs mécanismes possibles : une hyperpolarisation de la membrane du soma, une diminution des neurotransmetteurs (glutamate) dans les neurones stimulés, la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (adénosine, GABA) provenant des entrées afférentes, ou encore le blocage des courants axonaux par une augmentation de la concentration de potassium extracellulaire, ce qui désactive les canaux sodiques (Bourne et al., 2012).

Une autre hypothèse est que la stimulation a pour effet non pas d'exciter ou d'inhiber une cible, mais de perturber la relation entre entrées et sorties du réseau cérébral dont fait partie la cible stimulée (Chiken & Nambu, 2016). Par exemple, dans le cas du NST, la SCP inhibe ou excite par effet distal les autres noyaux profonds. Elle influence également directement l'activité du cortex à la fois par les fibres de la voie hyperdirecte, et de façon antidromique par les axones corticofuges - Figure 18.

Quoi qu'il en soit, le mode d'action global de la stimulation est toujours débattu, et les effets de la stimulation dépendent à la fois de la cible et des paramètres de la stimulation (Neumann et al.,

¹⁰ **Syndrome extrapyramidal** : Le syndrome extrapyramidal désigne un ensemble de symptômes moteurs : rigidité musculaire, mouvements involontaires tels que spasmes, tremblements, contractions musculaires anormales, ainsi que des troubles de la coordination et de l'équilibre. Ces symptômes peuvent résulter de lésions neurologiques ou d'un dysfonctionnement du système dopaminergique ; ils sont fréquemment observés dans la maladie de Parkinson, mais peuvent également être causés par d'autres facteurs tels que la prise de certains médicaments antipsychotiques.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

2023). À long terme, la stimulation a une activité sur la transmission synaptique, ainsi que sur l'activité gliale, la neuroplasticité et le métabolisme (Temel et al., 2020).

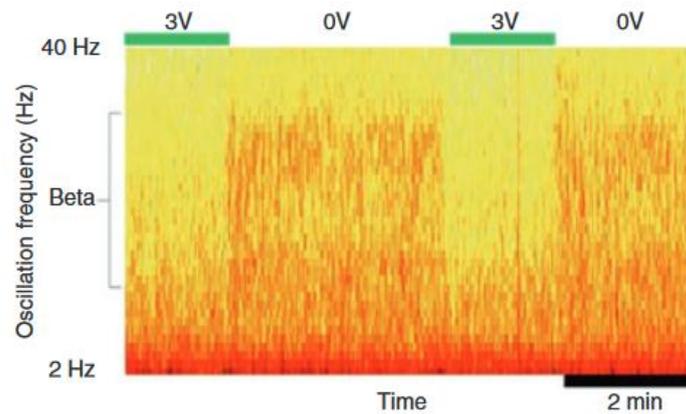


Figure 16 - Changements de potentiels de champs locaux dans le NST induits par la stimulation.

L'activité de la bande beta est réduite rapidement avec une stimulation à 3V, puis reprend dès l'arrêt de la stimulation (figure de Lozano et al., 2019).

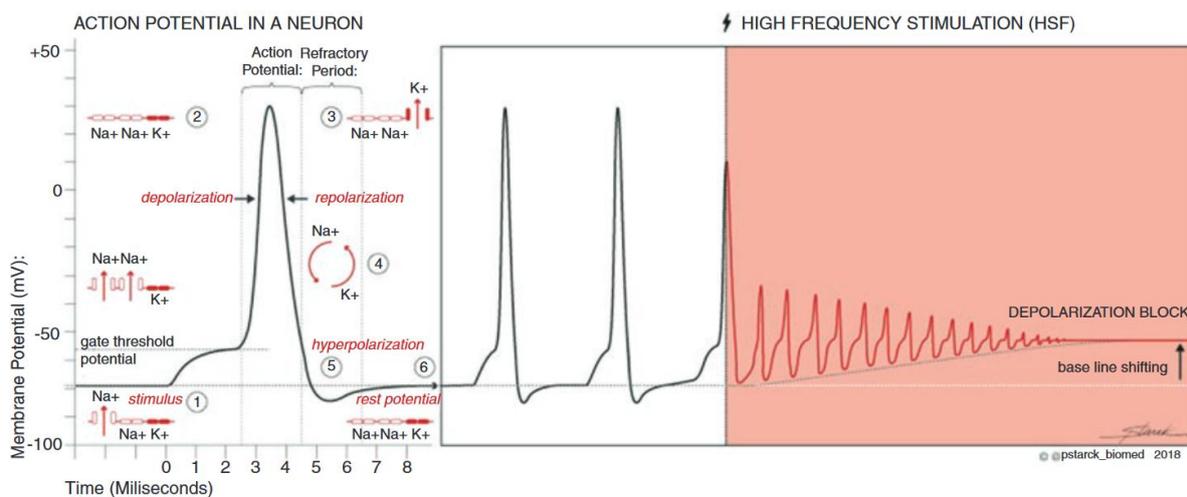


Figure 17 – Effet de silenciation du potentiel d'action des neurones.

La stimulation haute fréquence du NST entraîne la silenciation des neurones en raison d'un blocage de la dépolarisation (figure de Temel et al., 2020).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

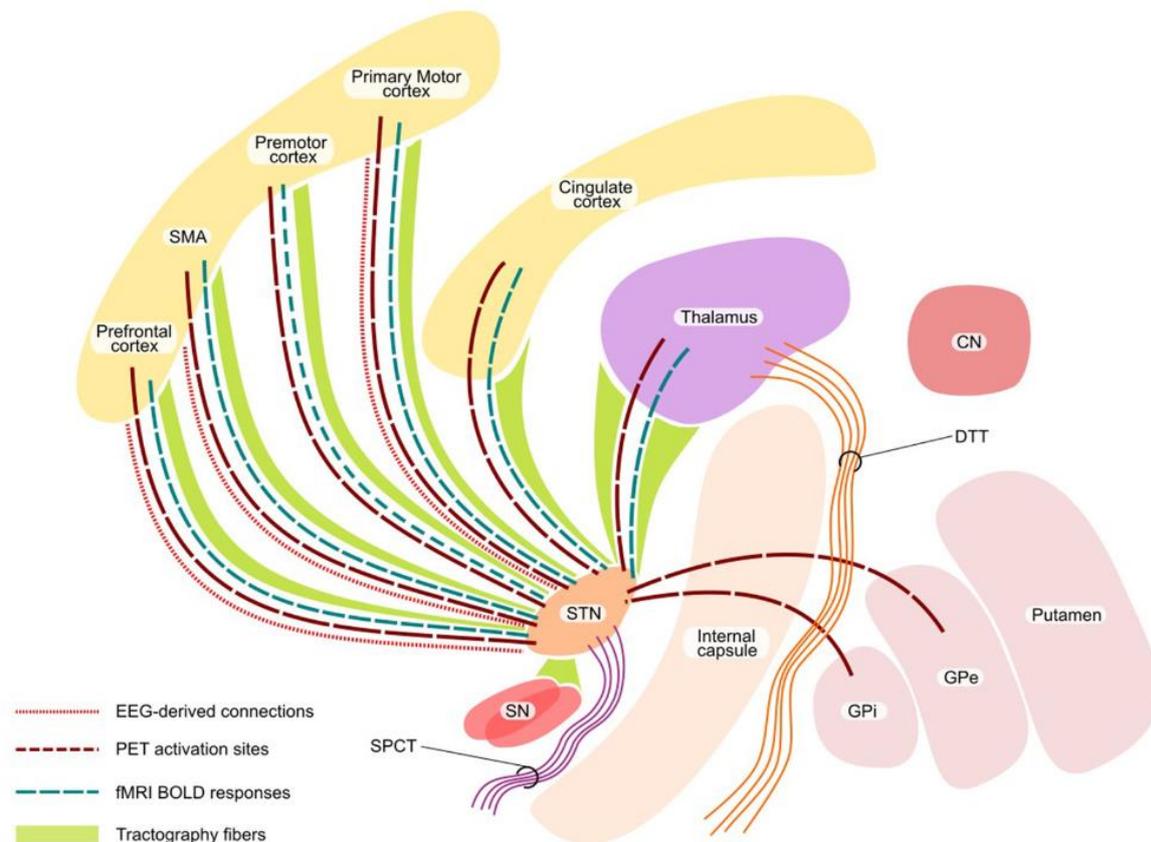


Figure 18 - Effets de réseau de la stimulation cérébrale profonde du NST.

La figure montre les réseaux fonctionnels (obtenus par imagerie PET, IRMf et EEG), ainsi que les réseaux structurels par tractographie. STN : noyau sous-thalamique ; SN : substance noire ; CN : noyau caudé ; SMA : supplementary motor area ; SPCT tract subthalamo-ponto-cerebellaire ; DTT tract dentate-thalamique

Figure 3 - Effet de réseau de la SCP. La figure montre les réseaux fonctionnels (obtenus par imagerie PET, IRMf et EEG), ainsi que les réseaux structurels par tractographie. STN : noyau sous-thalamique ; SN : substance noire ; CN : noyau caudé ; SMA : supplementary motor area ; SPCT tract subthalamo-ponto-cerebellaire ; DTT tract dentate-thalamique (figure de Muthuraman et al., 2018).

3.2.3 EFFETS DE LA STIMULATION DU NST DORSAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson se caractérise par une perte dopaminergique par réduction de la substance noire. Cette perte entraîne une perturbation en cascade des connexions excitatrices et inhibitrices des boucles cortico-thalamo-sous-corticales que nous avons vues précédemment. En conséquence, la quantité d'information reçue par le cortex moteur est réduite : les connexions excitatrices du STN sont amplifiées, ce qui entraîne une augmentation de l'inhibition du thalamus par le globus pallidus et la substance noire. La connexion du thalamus vers le cortex est alors affaiblie.

3.2.3.1 EFFETS MOTEURS PAR REEQUILIBRAGE DES BOUCLES CTSC

La stimulation du NST présente des effets spectaculaires sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Ces effets reposent sur le rétablissement du fonctionnement des boucles cortico-thalamo-sous-corticales - CTSC (voir par exemple Jakobs et al., 2019). La stimulation à haute fréquence du NST permet dans ce cas de découpler le STN de ses afférents. Les sorties excitatrices du globus pallidus et de la substance noire vers le thalamus sont réduites, ce qui permet à ce dernier de rééquilibrer le signal envoyé vers le cortex moteur (Figure 19).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

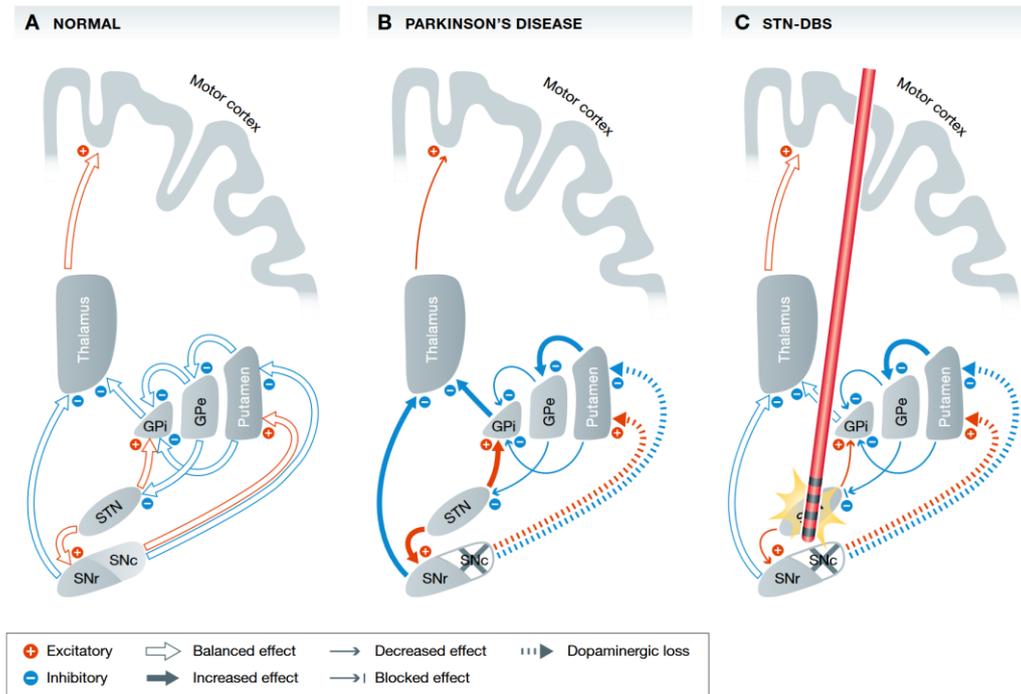


Figure 19 - Effets de la stimulation du NST dans la maladie de Parkinson.

La partie A décrit un fonctionnement normal des boucles thalamo-cortico-sous-corticales. La partie B décrit les dysfonctionnements caractéristiques de la maladie de Parkinson, qui conduisent à un affaiblissement des informations envoyées du thalamus vers le cortex moteur. La partie C décrit comment l'inhibition de l'activité du NST par stimulation haute fréquence permet de diminuer l'activité inhibitrice de la substance noire et du globus pallidus, conduisant à rétablir une communication normale du thalamus vers le cortex moteur. (Figure de Jakobs et al., 2019)

Cependant, l'effet de la stimulation du NST ne se limite pas aux fonctions motrices : certains de ces effets inattendus ont conduit à l'exploration de la stimulation du NST pour le traitement du TOC.

3.2.3.2 EFFETS COGNITIFS ET EMOTIONNELS

Les effets non moteurs constatés sont fréquents et peuvent parfois causer problème : une étude portant sur 1398 patients indique qu'un déclin des fonctions cognitives est observé chez 41% des patients après stimulation du NST (Temel et al., 2006). Parmi ces effets constatés, on retrouve en premier lieu la diminution de la fluence verbale (Aybek & Vingerhoets, 2007; Smeding et al., 2006; Voon et al., 2006). Certaines études mentionnent également une amélioration de la flexibilité mentale (Alegret et al., 2001; Witt et al., 2004), de la mémoire de travail ou encore du séquençage visuo-spatial (voir la revue de Gronchi-Perrin & Vingerhoets, 2009).

La stimulation entraîne également des modifications de l'humeur, pouvant aller jusqu'à la dépression dans 8% des cas, et une manie ou hypomanie dans 4% des cas (Temel et al., 2006). Cette modification peut être constatée à la baisse, avec une augmentation de la labilité émotionnelle rapportée par les proches (Smeding et al., 2006). Un cas spectaculaire a décrit un état dépressif majeur aigu et transitoire à la suite immédiate de la stimulation d'une zone proche du NST : cet état dépressif était réversible à l'arrêt de la stimulation, et reproductible (Bejjani et al., 1999). La modification émotionnelle peut se faire également dans l'autre sens : hypomanies en phase aiguë (Kim et al., 2012) ou rires pathologiques (Huang et al., 2018) ont également été constatés. Selon

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

une analyse rétrospective, une perturbation transitoire de l'humeur était présente chez jusqu'à 64% des patients (Gan et al., 2007). D'autres dérangements peuvent concerner l'impulsivité et le contrôle, tels que l'hypersexualité, changement de personnalité, ou l'agressivité (Temel et al., 2006).

Enfin, l'apathie, une complication courante de la maladie de Parkinson, peut être aggravée par la stimulation bilatérale (mais non unilatérale) du NST chez les patients, ce qui a été constaté cliniquement et confirmée par des observations chez le rat (Y. Vachez et al., 2020). Les rats stimulés bilatéralement présentaient un déficit de recherche de la récompense.

3.2.3.3 LE ROLE DU PLACEMENT DES ELECTRODES

En 2002, un premier cas est rapporté : deux patients parkinsoniens ayant des antécédents de TOC voient leurs symptômes obsessionnels-compulsifs réduits, passant d'un score Y-BOCS de 26 (TOC sévère) à 5 pour l'un et de 23 (TOC moyen) à 4 pour l'autre, ce qui correspond à des réductions de plus de 80% (Mallet et al., 2002). Plus tard, une autre équipe française rapporte le cas d'un patient atteint de la maladie de Parkinson recevant une stimulation bi-latérale du NST (Fontaine et al., 2004). Ce patient était également atteint de TOC sévère et résistant. La stimulation a eu pour effet d'améliorer les symptômes moteurs de Parkinson. De plus, au bout d'un an après l'implantation, les symptômes du TOC ont également été considérablement réduits, passant d'un score Y-BOCS de 32, indiquant un TOC extrême, à 1 indiquant une absence de TOC, et donc une rémission totale. Ces observations ont généré un intérêt pour la stimulation du NST dans le traitement du TOC.

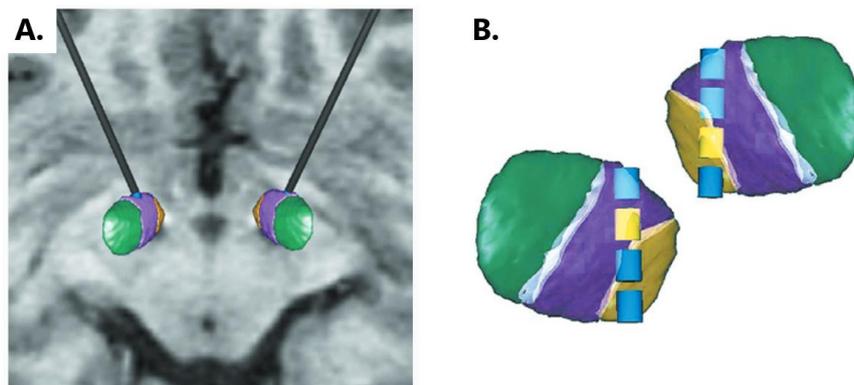


Figure 20 – Localisation des électrodes et des contacts chez un patient TOC traité par stimulation du NST.

A. Le NST est représenté en 3 dimensions sur fond d'une coupe IRM anatomique du patient. Le violet représente le territoire associatif ; le vert représente le territoire moteur ; le jaune représente le territoire limbique. **B.** Les contacts des électrodes sont représentés en bleu et le contact activé est représenté en violet : ces contacts actifs sont localisés dans la zone antéro-médiale, supposée être un territoire associatif-limbique du NST. (Figure de Mallet et al., 2008)

Chez les deux patients de 2002, les électrodes sont localisées dans le NST plus médialement que prévu. À la suite de ces constats, l'exploration postopératoire des territoires fonctionnels du NST chez des patients atteints de Parkinson confirmera l'intérêt des effets émotionnels de la stimulation. Ainsi, il a pu être mis en évidence que l'état d'hypomanie était induit par une stimulation antéro-médiale (Mallet et al., 2007). Par la suite, l'essai thérapeutique de stimulation du NST dans le TOC (Mallet et al., 2008) prend pour cible une zone légèrement différente que pour la maladie de Parkinson : non pas le territoire moteur situé en zone dorsale, mais la limite entre territoires cognitifs et limbiques, dans la zone antéro-médiale. Le choix de cette zone est confirmé par des

réductions de score Y-BOCS, et peut s'expliquer par les connexions importantes vers le circuit cortico-thalamo-sous-cortical.

La stimulation cérébrale profonde, une fenêtre sur le fonctionnement du NST

Les effets positifs constatés dans les différentes pathologies font de la SCP une thérapie prometteuse. Mais c'est également une opportunité pour la recherche sur les structures cérébrales profondes. En effet, les électrodes implantées permettent, dans certaines conditions, l'enregistrement direct de l'activité de cellules humaines vivantes. Ainsi ont été mises en évidence des modifications pathologiques d'activité au niveau du NST en fonction des symptômes observés. Ces enregistrements ont également permis de mettre en évidence des critères prédictifs de la sévérité des symptômes et l'efficacité de la stimulation. Plus généralement, en enregistrant l'activité des cibles lors de tâches comportementales, il devient possible d'explorer plus précisément dans le temps et dans l'espace les différentes fonctions de ces noyaux chez l'humain, par rapport à l'imagerie fonctionnelle. De plus, en contrastant les mesures comportementales, électrophysiologiques, oculométriques effectuées avec ou sans stimulation d'une cible lors de ces mêmes tâches, il devient possible d'étudier un éventuel rôle causal de la structure ciblée dans une fonction cognitive particulière.

3.3 LA STIMULATION DU NST DANS LE TOC

3.3.1 RAISONNEMENT POUR LA CIBLE NST

En 1999, l'équipe de Bart Nuttin est la première à expérimenter la stimulation cérébrale profonde pour traiter les TOC, en ciblant la capsule interne (B. Nuttin et al., 1999; B. J. Nuttin et al., 2003 pour le suivi de l'étude). Le raisonnement était le suivant : les interventions en psychochirurgie pratiquées jusqu'alors pour le TOC résistant consistaient en la création de lésions bilatérales, comme nous l'avons décrit au chapitre concernant la psychochirurgie lésionnelle, notamment au niveau de la capsule antérieure. Ces lésions étant irréversibles et leur succès limité, il était intéressant de développer une solution réversible, ce qui était possible grâce à l'implantation des électrodes de stimulation. À leur suite, l'équipe de Luc Mallet propose de cibler le NST au lieu de la capsule. Le raisonnement repose sur trois arguments (Mallet et al., 2008):

- La sérendipité : comme expliqué au §3.2.3.3 ci-dessus, ils ont constaté les effets de réduction des symptômes d'un TOC comorbide chez un patient Parkinsonien implanté dans le NST pour le trouble moteur.
- Un background scientifique : les territoires limbiques du cortex impliqués dans le TOC projettent des connexions vers les ganglions de la base, où le NST est un point de convergence. Par ailleurs, le NST est connu pour son rôle d'inhibiteur comportemental.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

- Enfin, des raisons pragmatiques : le NST est une cible de petite taille et fortement interconnectée, bien adaptée à la stimulation. Par ailleurs, c'est une cible bien connue des chirurgiens dans le cadre de la SCP dans les troubles moteurs, une thérapie qui a fait ses preuves.

Ils attendent de la stimulation que le NST régule les pensées répétitives qui induisent retard de décision et de l'action dans le TOC, et par là-même une réduction des symptômes.

D'autres observations plus tardives ont confirmé l'implication de l'activité du NST dans les manifestations cliniques du TOC. Bastin et collègues ont analysé l'activité du NST antéro-médial chez deux patients avec TOC en phase aigüe, comparés à des patients ne présentant pas les symptômes en phase aigüe, dans une tâche d'inhibition de type stop-signal (Bastin, Polosan, Piallat, et al., 2014). Ils ont mis en évidence chez les patients en phase aigüe une augmentation significative des oscillations delta et alpha, de 1 à 12 Hz, dans la plupart des contacts présents dans le NST. Les auteurs suggèrent que cette différence reflète à la fois une activité pathologique liée à une sélection répétée et infructueuse des actions, et des mécanismes compensatoires qui maintiennent une trop grande rigidité des fonctions motrices, cognitives et émotionnelles.

Il existe d'autres cibles possibles pour le traitement du TOC par la SCP, parmi lesquelles on trouve notamment les cibles striatales VC/VS (B. D. Greenberg et al., 2010), vALIC (Graat et al., 2020), NAc (Denys et al., 2010), MFB (Coenen et al., 2017), BNST (Philipson et al., 2023). Cependant, depuis 2014 et encore à ce jour, la Société Américaine de Neurochirurgie Fonctionnelle et Stéréotactique ainsi que le Congrès des Chirurgiens Neurologues recommandent pour la SCP du TOC sévère et résistant de cibler en priorité le NST de façon bilatérale (Hamani et al., 2014a; Staudt et al., 2021), plutôt que le NAc ou le BNST. La recommandation est dite de classe I, ce qui correspond à un niveau élevé de certitude clinique. La cible NST est considérée comme la plus sûre, en raison de la solidité des études réalisées : le NST est la seule cible pour laquelle au moins une étude de niveau I (Mallet et al., 2008) a été réalisée avec randomisation, essai clinique contrôlé et méta-analyse, étude à laquelle s'ajoutent deux autres études de niveau II (Polosan et al., 2019; Tyagi et al., 2019a).

3.3.2 MISE EN ŒUVRE

Dans le protocole du CHUGA pour l'essai clinique de SCP du NST concernant le TOC, la procédure de mise en œuvre suit un protocole strict. Les patients doivent avoir un diagnostic de trouble sévère et résistant aux thérapies classiques. Après vérification des critères d'inclusion définis par la HAS, information et obtention du consentement éclairé du patient, des bilans préopératoires sont effectués : bilan moteur, neuro-cognitif, psychiatrique mais aussi infectieux et neuroanatomiques (IRM). Le patient sera alors en mesure d'être accueilli à l'hôpital pour un séjour d'une dizaine de jours.

Lors du premier jour de protocole opératoire, l'imagerie est effectuée et des repères sont posés pour le cadre stéréotactique. Le surlendemain, la chirurgie du cerveau est effectuée pour l'implantation des électrodes. A ce stade, la tête du patient est recouverte d'un bandage et des câbles externes permettent d'accéder à l'électrode afin de procéder à des enregistrements électrophysiologiques. Les jours suivants sont consacrés à divers examens, dont une imagerie par

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

CT scan afin de confirmer la localisation des électrodes dans la cible. Cette période peut également servir au recueil de données expérimentales, lorsque le patient a donné son accord pour participer aux protocoles qui sont indépendants de la chirurgie d'implantation. Après 5 à 7 jours, une nouvelle chirurgie, sous anesthésie générale, est réalisée afin de supprimer les câbles externes pour les remplacer par des câbles sous-cutanés, reliés à un boîtier de stimulation situé dans l'abdomen.

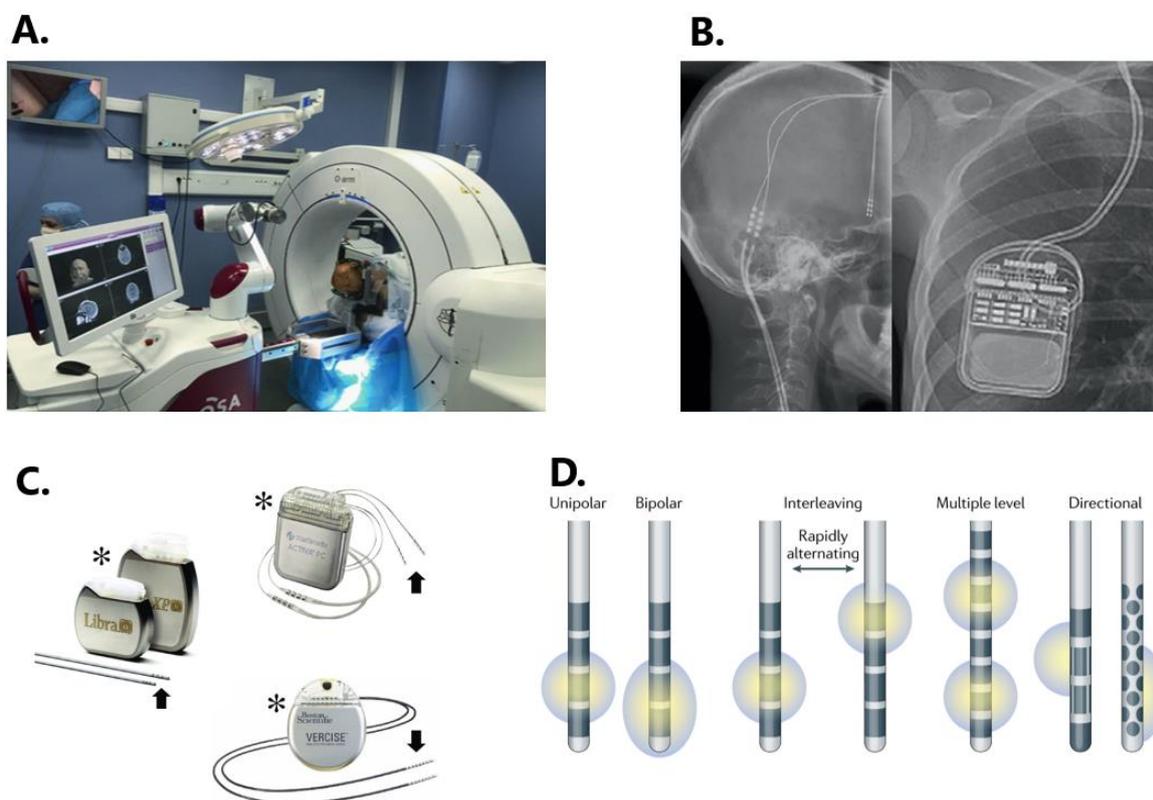


Figure 21 - Mise en oeuvre de la stimulation cérébrale profonde.

A. Chirurgie robotisée au CHU Grenoble-Alpes. La tête du patient est fixée à un cadre rigide utilisant des repères placés au préalable. Le patient est placé dans un scanner intraopératoire permettant la surveillance du placement des électrodes en temps réel (figure de Temel et al., 2020). B. Placement final des électrodes et du stimulateur (figure de Krauss et al., 2020). C. Différents types de stimulateurs et d'électrodes actuels. Le stimulateur est signalé par un astérisque et les électrodes par une flèche (images fournies par les constructeurs, dans Dallapiazza et al., 2018). D. Différents types d'électrodes et différents types de stimulation. Les régions gris foncé représentent les surfaces de contact et les cercles les volumes de tissu stimulés. La stimulation de multiples niveaux ou selon la direction permet d'affiner le réglage du volume et donc des structures et fibres stimulées (figure de Temel et al., 2020).

Par la suite, la mise en route du stimulateur nécessitera une période plus ou moins longue pour observer les premiers effets sur la pathologie : dans le cas de la maladie de Parkinson, les effets sont observés dans les minutes suivant la mise en marche, tandis que dans le cas du TOC, il faudra attendre plusieurs mois pour obtenir un réglage optimal aboutissant à la régression des symptômes. La stimulation sera considérée comme stabilisée environ un an après l'implantation. Enfin, le patient entre dans un protocole de suivi de routine, qui pourra comprendre une poursuite, ou non, de la psychothérapie ou de la thérapie médicamenteuse.

Depuis les années 80 et la mise au point de la SCP, plus de 200 000 patients dans le monde ont reçu un implant, principalement pour traiter les troubles du mouvement. Les chiffres sont très différents concernant le TOC : en Europe, on comptait en 2019 seulement 72 patients concernés

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

par les essais cliniques randomisés en double-aveugle, dont 30 pour la cible NST (Visser-Vandewalle et al., 2022).

3.3.3 EFFETS CLINIQUES

Afin de mesurer les effets cliniques de la stimulation, on évalue la réduction des symptômes du TOC. Cette réduction est généralement mesurée par une baisse du score YBOCS introduit au § 2.1.3. Le patient est considéré répondant dès lors que le traitement entraîne une baisse de 35% du score (et partiellement répondant pour une baisse de 25 à 35%). Dans l'étude de Polosan et collègues (Polosan et al., 2019) les scores Y-BOCS avant et après stimulation chronique montre une baisse significative, d'un score de 34 à un score de 20 en moyenne avec 7 patients répondants et 1 patient partiellement répondant sur les 12 participants. Ce score est à comparer avec la moyenne du taux de réponse des patients, toutes cibles de stimulation confondues, aux environs de 50% (de Koning et al., 2011). Une autre étude de suivi de cohorte de long-terme (Chabardès et al., 2020) montre des résultats positifs, avec 14 patients répondants sur 19 et un score GAF (Global Assessment of Functioning), utilisé pour mesurer le degré de fonctionnement psychologique, social et professionnel, significativement amélioré de 92 – passant d'une moyenne de 34.1 ± 3.9 (altération ou déficience majeure dans plusieurs domaines) à 66.4 ± 18.8 (quelques symptômes légers).

Le score de dépression avant/parès stimulation chronique du NST a également été mesuré sur l'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), ainsi que le niveau de fonctionnement au travail, social et familial par l'échelle Sheehan Disability Scale (SDS), mais aucun effet significatif de la stimulation n'a été constaté (Mallet et al., 2008).

Cependant, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants, la stimulation du NST dans le TOC a de nombreux effets qui ne sont pas capturés par les scores cliniques, notamment au niveau émotionnel, mais aussi au niveau sensoriel ou encore moteur. Il n'existe pas à ce jour de résultat publié concernant l'impact de la stimulation du NST sur la qualité de vie générale des patients, cependant un essai clinique en ce sens est en cours au CHUGA (University Hospital, Grenoble, 2022), afin d'évaluer l'effet du traitement au-delà de la symptomatologie.

3.3.4 EFFETS ÉMOTIONNELS

On connaît les effets sur l'humeur de la stimulation du NST dorsal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (voir par exemple Accolla & Pollo, 2019; Campbell et al., 2012; Castrioto et al., 2014; Okun et al., 2014), et c'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquels la stimulation du NST a été explorée pour le TOC (Chabardès et al., 2013). En raison des symptômes émotionnels et affectifs dans le TOC, ces aspects ont été documentés dans cette pathologie également.

Dans un rapport de cas concernant un patient avec TOC résistant depuis 30 ans et implanté dans le NST antéromédial, malgré des effets secondaires moteurs indésirables, l'amélioration de l'humeur a été dans un premier temps indéniable (Mulders et al., 2017). Cette patiente souffrait d'une humeur basse, d'une anhédonie et d'attaques de panique, sans pour autant être diagnostiquée d'une dépression ou d'un trouble anxieux. Après différents réglages rendus obligatoires par l'apparition des effets moteurs, la patiente a souffert de changements d'humeur qui n'était pas

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

soulagés par la pharmacothérapie ni la psychothérapie, allant jusqu'à des pensées suicidaires et une tentative de suicide. En raison de tous les effets négatifs, il a été décidé de déplacer la cible de stimulation vers la cible capsule ventrale/striatum ventral.

Une étude randomisée en double-aveugle portant sur la présentation de stimuli visuels à valence émotionnelle a montré chez 10 patients TOC que la stimulation du NST (Polosan et al., 2019) augmentait les notations positives des stimuli positifs de faible et diminuait les notations négatives des stimuli négatifs de faible intensité. Cela semble indiquer la création d'un biais émotionnel positif pour les stimuli de faible valence émotionnelle. Par ailleurs, les changements dans la symptomatologie avant et après implantation étaient liés avec le biais négatif présent chez les patients. La stimulation pourrait modifier ce biais négatif et améliorer la perception des stimuli négatifs, contribuant ainsi à l'amélioration des symptômes.

3.3.5 EFFETS MOTEURS : REDUCTION DE L'INHIBITION, POSSIBILITE D'EFFETS INDESIRABLES

En raison de la fonction du NST dans les fonctions motrices, il est attendu que la stimulation chez les patients puisse avoir des effets moteurs, notamment en raison du placement des électrodes à proximité de la zone dorsale du NST. Mulders et collègues ont notamment rapporté un cas clinique dans lequel, malgré un effet indéniablement positif de la stimulation sur l'humeur générale du patient, la stimulation a dû être interrompue en raison de forts effets indésirables tels qu'une hyperkinésie bilatérale, des dyskinésies et des mouvements choréatiques importants des bras et des jambes (Mulders et al., 2017). Par la suite, le patient a été réopéré afin de déplacer la stimulation vers la cible capsule ventrale/striatum ventral.

Une autre étude a mis en évidence la modulation de l'inhibition motrice dans le TOC, qui est réduite par la stimulation du NST d'après une tâche de type stop-signal (Kibleur et al., 2016a). La réponse électroencéphalographique relative à cette inhibition motrice était également modifiée en fonction.

3.3.6 EFFETS COGNITIFS : AMELIORATION DE LA FLEXIBILITE COGNITIVE, AUGMENTATION DE L'IMPULSIVITE ET DE L'INTOLERANCE AU DELAI

Dans une étude comparant la stimulation du NST à la cible VC/VS (Tyagi et al., 2019a), la cible NST a montré une **amélioration significative de la flexibilité cognitive**, mesurée avec la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Intra-Extra Dimensional Set-Shift task.

Une autre étude randomisée en double aveugle menée chez des patients TOC et des participants sains montre que la stimulation **augmente l'impulsivité et l'intolérance au délai** (Voon et al., 2017). Dans cette étude, l'impulsivité réflexive a été mesurée avec une tâche d'inférence perceptuelle (tâche des perles), avec un besoin significativement plus élevé d'accumulation d'évidence visuelle chez les patients non-stimulés par rapport aux patients stimulés. Par ailleurs, l'intolérance au délai a été mesurée par une tâche de dévaluation du délai dans l'obtention d'une récompense monétaire : les patients stimulés dévaluent le délai de façon significativement plus élevée que les patients non stimulés. La stimulation du NST a eu pour effet de rapprocher les résultats comportementaux des patients de ceux des participants sains.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

3.3.7 ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Malgré de bons résultats d'ensemble, la procédure n'est pas sans risques et des événements indésirables ont été reportés (Mallet et al., 2008). Les plus sérieux sont liés à la neurochirurgie et ne sont donc pas propres à la stimulation du NST : des cas d'hémorragie cérébrale et des infections nécessitant le retrait de l'électrode. Des paresthésies ont été constatées, une asymétrie faciale, une dysarthrie (trouble de l'exécution de la parole), et une dysphagie (trouble de la déglutition). D'autres effets cognitifs que ceux mentionnés précédemment ont également été constatés, mais la mesure neuropsychologique structurée de ces effets n'a pas donné de résultat statistiquement significatif chez l'ensemble des patients.

3.4 CE QUE L'ON SAIT DU NST DANS LES PROCESSUS DECISIONNELS

La stimulation cérébrale profonde nous offre donc une fenêtre sur le fonctionnement du noyau sous-thalamique chez l'humain, dans le cadre de la maladie de Parkinson ou du TOC notamment. À cela s'ajoutent les connaissances issues de la recherche préclinique, chez le rongeur ou le primate non-humain.

3.4.1 DECISION PERCEPTUELLE

Dans une étude princeps, Frank et collègues ont établi un rôle du NST dans l'inhibition de réponses en présence d'information conflictuelle (Frank et al., 2007). En utilisant une tâche probabiliste, les auteurs ont analysé la précision des réponses et les temps de réaction de personnes avec MP traités par stimulation du NST dorsal. Ils ont constaté que la stimulation interférait avec la capacité des patients à ralentir lorsqu'ils étaient dans une situation de conflit décisionnel.

Par la suite, dans une tâche de décision perceptuelle de type RDK chez des patients Parkinsoniens recevant une stimulation du NST, le niveau de difficulté de la tâche (cohérence du mouvement des points) est mieux géré chez les patients stimulés que chez les patients non stimulés (Green et al., 2013). Le niveau de performance est amélioré dans des situations de stimuli plus ambigus qui nécessitent une plus grande collecte d'information visuelle et ayant pour résultat des temps de réaction plus longs. Le temps de réaction était significativement plus long chez les patients non stimulés que chez les patients stimulés. Une comparaison de modèles computationnels montre qu'en stimulation, le modèle explicatif de la décision est de type « race model » (accumulation d'évidence dans plusieurs accumulateurs distincts et choix de celui atteignant le plus rapidement le seuil de décision), et hors stimulation, le meilleur modèle explicatif est de type diffusion (la décision est prise lorsque la différence entre l'évidence collectée dans chaque accumulateur atteint le seuil de décision).

L'activité basse fréquence (2–8 Hz) du NST reflète le seuil de décision perceptuelle dans une tâche de discrimination visuelle de type RDK (Herz et al., 2016). Le sens de l'effet dépend du contexte : dans la condition avec niveau de vigilance « normal », l'augmentation des oscillations prédit une réduction du seuil de décision perceptuel ; dans la condition « vigilance haute », l'augmentation des oscillations prédit une augmentation du seuil de décision perceptuel. Ces résultats suggèrent que l'activité du NST intervient dans la modulation du niveau de décision, en fonction du contexte de vigilance.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

Chez les patients parkinsoniens, la stimulation chronique du NST module le seuil de perception (et de douleur) pour les stimuli mécaniques et thermiques : le seuil est augmenté, dans le sens d'une normalisation par rapport aux participants sains (Cury et al., 2016). Les participants stimulés sont donc moins sensibles. La situation compare des patients avant l'implantation du stimulateur, et après un an de traitement, il se peut donc que les résultats reflètent d'autres paramètres que la seule stimulation du NST.

Par ailleurs, chez les patients souffrant de TOC, la stimulation du NST module le seuil de l'accumulation d'information perceptuelle dans une tâche d'inférence probabiliste de type « beads task » (Voon et al., 2017). Cette tâche est intéressante car elle nécessite l'intégration d'information visuelle pour prendre une décision, cependant il s'agit d'une décision d'inférence probabiliste, qui nécessite donc un calcul, et non d'une catégorisation visuelle.

Dans une étude concernant 8 participants atteints de la maladie de Parkinson, dans une tâche de discrimination auditive interrompue de façon aléatoire (London et al., 2019), il semble que le NST module le seuil de décision mais aussi la vitesse d'accumulation d'évidence de façon à supprimer les réponses impulsives.

Une étude porte plus spécifiquement sur le biais de statu quo (Zaehle et al., 2017): lorsque les décisions sont difficiles, les participants tendent à préférer l'option par défaut. L'objectif de cette étude était de voir si la stimulation du NST chez 18 patients Parkinsoniens avait un effet sur ce biais de status quo. Cette étude montre que la stimulation a un effet sur la décision perceptuelle en fonction de la difficulté de la décision. La stimulation a eu pour effet d'améliorer les décisions en situation de conflit, c'est-à-dire une augmentation des réponses correctes dans les décisions perceptuelles difficiles, sans changement du taux de fausses alarmes. Cet effet de la stimulation était dépendant de l'impulsivité de base des participants. Chez les patients impulsifs, le biais de statu quo était augmenté, tandis que chez les patients moins impulsifs, ce biais était diminué. Par conséquent, la décision perceptuelle était normalisée.

Une autre étude compare absence de stimulation, stimulation chronique et stimulation en boucle fermée chez les patients parkinsoniens, dans une tâche perceptuelle de type RDK (Herz et al., 2018). Cette étude avait donc la caractéristique de comparer une stimulation chronique à une stimulation ponctuelle aigue (« acute DBS »). Hors stimulation, les patients répondaient plus lentement dans les situations de décision plus difficiles (moins de cohérence des points) comparé à des situations plus faciles. Ils répondaient plus rapidement lorsqu'on leur demandait de privilégier la vitesse sur la précision. La précision était plus basse sur les stimuli plus difficiles, mais elle ne changeait pas entre une consigne « privilégier la vitesse » et une autre consigne « privilégier la précision ». La stimulation du NST avait pour effet de diminuer le temps de réaction pour les stimuli difficiles, ce qui réduisait la différence de temps de réaction entre stimuli difficiles et stimuli faciles, mais elle n'avait pas d'effet sur la précision. Par la suite, Herz et collègues ont également montré que le NST contrôle indépendamment le seuil de décision et l'action motrice en utilisant la même tâche RDK chez des patients MP recevant une stimulation aigue ponctuelle du NST (Herz et al., 2022). La stimulation affectait le compromis vitesse-précision lorsqu'elle correspondait à une fenêtre [-180 ; -10 ms] avant la présentation du stimulus, tandis que la vitesse du mouvement était affectée par une stimulation appliquée [330 ; 460 ms] après la présentation du stimulus. Enfin, un

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

préprint de Pereira et collègues montre par des micro-enregistrements que l'activité de neurones NST réagissait au début de la tâche ou du stimulus dans une tâche de détection vibrotactile, ce qui plaide pour une implication du NST dans les rapports de perception (Pereira et al., 2023).

La littérature scientifique est donc maintenant fournie concernant le rôle du NST dorsal dans la décision perceptuelle, en particulier dans des tâches de discrimination. Cependant, l'information est encore très lacunaire en ce qui concerne la détection perceptuelle, et le territoire antéromédial du NST.

3.4.2 IMPULSIVITE, CONTROLE INHIBITEUR ET PRISE EN COMPTE DES ATTRIBUTS DU CHOIX DANS LA DECISION ORIENTEE PAR LA VALEUR

Il existe une littérature préclinique riche dans ce domaine. Des enregistrements single-neuron chez le singe (Espinosa-Parrilla et al., 2013) ont montré que l'activité des neurones du NST reflète l'encodage et l'anticipation de la valeur, mais il est difficile dans cette tâche de distinguer ce qui est relatif à la récompense de ce qui est relatif à l'action motrice. Par la suite, d'autres études chez le primate non-humain ont montré que des neurones individuels encodent la valeur de la récompense (Espinosa-Parrilla et al., 2015). Plus récemment, Nougaret et collègues ont enregistré l'activité du NST dans une tâche motivationnelle visuomotrice (Nougaret et al., 2022), ce qui a montré l'existence d'une population de neurones dont l'activité est modulée par la magnitude de la récompense. Chez le rat, dans une étude utilisant la rat-game Task, un équivalent de l'Iowa Gambling Task adapté à l'animal pour étudier en milieu clinique la prise de décision en situation de risque (Adams et al., 2017), Adams et collègues montrent que la stimulation du NST avait un effet chez les rats ayant un comportement de base sous-optimalement risqué, tandis que chez les rats ayant un comportement de base optimal, la stimulation du NST n'avait pas d'effet sur la prise de risque. Ces données vont dans le sens d'une normalisation de la prise de décision pathologique associée aux troubles tels que les compulsions et l'addiction grâce à la stimulation du NST. Une revue systématique des études portant sur la façon dont les rongeurs effectuent le traitement de la récompense (Y. M. Vachez & Creed, 2020) montre que la stimulation du NST diminue la recherche de récompense dans la majorité des études présentées. C'est d'ailleurs l'argument qui permet à certaines équipes d'envisager la stimulation du NST comme une thérapie contre les troubles de l'addiction aux substances. Notamment, dans une expérience chez le rat ayant une stimulation du noyau sous-thalamique, Vachez et collègues mettent en évidence un déficit motivationnel, matérialisé par une moindre sensibilité à une récompense, induit par la stimulation (Y. Vachez et al., 2020). Chez les rats 6-OHDA, modèles de la MP, le déficit motivationnel préexistant était amplifié par la stimulation, pouvant rappeler l'apathie parfois présentée par les patients MP recevant une stimulation, caractérisée par une réduction des comportements motivés par la valeur accompagnée par une baisse des émotions et des affects. Une autre étude, lésionnelle, chez le rat montre que le NST est impliqué dans l'évaluation des gains et des pertes (Breysse et al., 2020) : les lésions réduisent la prise de risque, que ce soit par rapport aux pertes ou par rapport aux gains.

Chez les humains, les études d'enregistrement de l'activité du NST ont principalement été faites auprès de participants atteints de la MP. Dans la tâche de Simon, les participants doivent réagir à des stimuli visuels latéralisés en effectuant une réponse vers la droite ou vers la gauche selon les stimuli présentés. Une étude utilisant la tâche de Simon chez des patients Parkinsoniens avec

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

enregistrement du NST (Duprez et al., 2019) a mis en évidence une augmentation de l'activité thêta dans les situations de conflit nécessitant une inhibition de la réponse motrice, ce qui rappelle les résultats obtenus par Green et collègues dans une tâche perceptuelle de type RDK (Green et al., 2013). Zénon et collègues ont montré que l'activité 1-10 Hz reflète positivement la magnitude de la valeur subjective d'une récompense, et négativement l'effort subjectif requis pour accomplir une tâche (Zénon et al., 2016). Manssuer et collègues ont également montré un lien entre les récompenses et pénalités monétaires et l'activité de la bande delta-thêta dans une tâche de récompense monétaire différée (Manssuer et al., 2023).

Concernant les études avec approche interférentielle chez les humains, les informations viennent également, principalement, de participants avec MP. Une étude EEG et LFP dans une tâche d'apprentissage par renforcement et choix en situation de conflit a mis en évidence une relation entre l'activité du cortex préfrontal médial et l'accumulation d'évidence (Cavanagh et al., 2011). L'augmentation de l'activité theta (4-8 Hz) du mPFC était liée à une augmentation du seuil de décision pour l'accumulation d'évidence, en fonction de la situation de conflit. La stimulation du NST chez les patients avait pour effet d'inverser cette relation, abaissant le seuil de décision et augmentant l'impulsivité. Des enregistrements directs du NST ont révélé une augmentation de l'activité 2.5-5 Hz pendant les situations de haut conflit requérant une accumulation d'évidence plus importante. Chez les patients MP toujours, la stimulation du NST module également l'encodage de la valeur elle-même, particulièrement pour les pertes, mais aussi pour les gains (Seymour et al., 2016). Une autre étude chez les patients avec MP traités par SCP stimulés ou non, impliquant une tâche de Simon avec récompense monétaire (Houvenaghel et al., 2016), montre un lien entre activité du NST, impulsivité motrice et sélection de l'action dans un contexte de décision orientée par l'objectif. Chez ces patients, la stimulation du NST augmentait l'impulsivité motrice. Elle facilitait aussi l'expression de l'incitation monétaire, comme le montrait la réduction du temps de réaction en fonction de l'incitation chez les patients stimulés par rapport aux patients non stimulés. La stimulation avait pour effet d'augmenter l'impulsivité dans la sélection de l'action dans un contexte de décision avec incitation monétaire, donc orienté par la valeur. Par ailleurs, dans une tâche avec un effort physique, la stimulation du NST normalise le comportement des patients pour une meilleure prise en compte du gain et de l'effort dans l'acceptation d'un challenge (Atkinson-Clement et al., 2019).

Le corpus scientifique est donc également important concernant le rôle du NST dans la décision multi-attributs et en particulier l'activité de la bande thêta qui est liée de façon complexe et différenciée à l'intégration des gains, des pertes et des efforts. Le corpus existant est riche d'études précliniques ou effectuées avec des participants atteints de la MP, explorant alors la partie dorsale du NST. Il serait intéressant de compléter cette littérature en explorant d'autres territoires du noyau.

3.4.3 METACOGNITION ET JUGEMENTS DE CONFIANCE

Les études portant sur le rôle du NST dans la métacognition et plus particulièrement dans les jugements de confiance sont rares. Cependant, une étude en enregistrements neuronaux unitaires dans le NST antéro-médial chez 10 patients TOC dans une tâche permettant un nombre de vérifications illimitées (Burbaud et al., 2013) établit un lien entre l'activité du NST et les jugements de confiance, mesurés indirectement par la décision de procéder ou non à une vérification a

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie I. Cadre théorique

posteriori. Dans cette expérience, l'activité thêta liée à la tâche augmentait lors des essais avec vérifications. Cela suggère que l'activité du NST est lié au doute et à la vérification, et donc aux jugements métacognitifs.

Une autre étude de tâche d'apprentissage inversé sur douze patients atteints de la maladie de Parkinson recevant une stimulation du NST dorsal, en territoire moteur (Trenado et al., 2023), montre une association significative entre précision et confiance en condition de non-stimulation, association qui disparaît en condition de stimulation. Cependant, l'analyse du m-ratio reflétant la performance métacognitive échoue à mettre en évidence un effet visible de la stimulation. Il est à noter que cette étude concerne la confiance en la performance à une tâche d'apprentissage inversé, et non de décision perceptuelle ou encore décision basée sur la valeur.

3.4.4 ÉMOTIONS ET HUMEUR

Une littérature abondante reconnaît l'implication du NST dans le traitement émotionnel et affectif, comme nous l'avons montré au §3.2.3.2 en décrivant les effets de la stimulation du NST chez les patients avec MP. Il existe également des études corrélationnelles. Lors de l'enregistrement de l'activité du STN chez 16 patients parkinsoniens off-dopa et on-dopa lors d'une tâche de catégorisation de valence émotionnelle de stimuli visuels (Buot et al., 2013), les potentiels évoqués étaient significativement plus grand pour les stimuli déplaisants comparés aux neutres et cet effet était maximal dans la partie ventrale du STN. Les stimuli positifs ne créent pas de différence de potentiels évoqués. Ces résultats montrent que la partie ventrale du NST traite la valence émotionnelle des stimuli, indépendamment de la réponse motrice. Chez les patients atteints de la MP toujours, la stimulation du NST peut créer des états transitoires d'euphorie ou au contraire d'humeur dépressive. La cible de stimulation pour la MP est le territoire dorsal du NST, mais il semble que dans la plupart des cas concernés, la stimulation soit en réalité située dans la partie ventromédiale, autrement dit dans le territoire limbique du NST (Castrioto et al., 2014).

Par ailleurs, dans une étude iRMF, il a été montré que le NST de participants en bonne santé fait partie des structures activées lors de la présentation de stimuli vidéos à forte valence émotionnelle (Karama et al., 2011).

Une étude concernant le traitement de stimuli visuels à valence émotionnelle chez des participants avec TOC recevant une stimulation du NST a déjà été présentée plus haut (Polosan et al., 2019) au § 3.3.4. Dans une autre étude comparant des enregistrements du NST effectués chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et des patients atteints de TOC (Buot et al., 2020), le NST présente une augmentation de l'activité thêta à la présentation de stimuli déplaisants comparés à des stimuli neutres. Par ailleurs, les patients TOC seuls présentaient également une augmentation de l'activité thêta dans les stimuli plaisants par rapports aux stimuli neutre, ce qui semble montrer que chez ces patients le traitement émotionnel est hyperactif. En effet, chez ces patients, une corrélation positive a été observée entre l'activité thêta liée aux émotions et la sévérité des symptômes.

En conclusion

Par sa position centrale dans les boucles cortico-thalamo-sous-corticales, le NST participe à la fois aux circuits limbiques, associatifs et moteurs. Or, ces trois boucles sont liées dans le contrôle du comportement et des décisions : le circuit associatif a un rôle dans le traitement de l'information environnementale, le circuit limbique traitant des émotions et de la motivation peut biaiser la prise de décision, et la prise de décision se matérialise par une commande motrice. Au sein de ces fonctions, il semble que le NST joue un rôle dans la modulation de l'intégration des différents paramètres et/ou dans le réglage du seuil de décision, mais ce rôle reste à clarifier. Par ailleurs, un grand nombre des études portant sur le NST ont été effectuées chez des patients avec MP, ce qui présente deux limites en particulier :

- D'une part, les résultats obtenus doivent prendre en compte le fait que les patients avec MP présentent des symptômes de compulsivité souvent déclenchés par la stimulation.
- D'autre part, le territoire cible de stimulation est la partie dorsale, motrice du NST. Or, le NST participe aussi des fonctions cognitives et limbiques, et il serait donc opportun de continuer l'exploration dans la partie antéro-médiale, soit associative-limbique, du NST.

C'est ce que nous aurons l'occasion d'effectuer dans ce travail de thèse, grâce à l'opportunité que représente la stimulation du NSTam dans le traitement du TOC.

4 PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES

Cette revue de littérature nous apprend que la décision perceptuelle comme la décision multi-attributs sont bien documentées au niveau cortical, cependant les informations au niveau sous-cortical sont lacunaires. En particulier, le NST semble impliqué dans les circuits de la prise de décision perceptuelle et dans la prise de décision basée sur la valeur, ainsi que dans les processus métacognitifs associés. Reste à clarifier comment. Concernant les TOC, les dysfonctionnements décisionnels, métacognitifs et émotionnels, bien que connus, restent à préciser. L'effet de soulagement des symptômes cliniques par la stimulation du SCP pourrait-il s'expliquer par le rôle du NST dans ces processus ?

Au regard de la littérature exposée plus haut, on peut formuler les hypothèses théoriques suivantes, qui feront l'objet de la recherche expérimentale présentée dans la deuxième partie du manuscrit. Les hypothèses opérationnelles seront détaillées au fil des articles.

	Décision perceptuelle Étude 1 Étude 2	Décision multi-attributs Étude 3 Étude 4
Implication du NST dans les processus décisionnels et leurs modulateurs	<p>L'activité du NST est corrélée aux rapports de détection et de confiance.</p> <p>La stimulation du NST abaisse le seuil de décision perceptuelle.</p> <p>La stimulation du NST module la confiance perceptuelle.</p> <p>La stimulation du NST module l'activité EEG liée aux rapports de détection et de confiance.</p>	<p>L'activité du NST est corrélée aux attributs du choix, à la confiance, à l'humeur.</p> <p>La stimulation du NST module l'intégration des attributs du choix, de façon différenciée.</p> <p>La stimulation du NST module le biais et la sensibilité métacognitive.</p> <p>La stimulation du NST module l'humeur. L'humeur interagit avec le choix.</p>
Caractérisation des TOC et effets cliniques de la SCP du NST	<p>Les patients présentent un déficit de la décision perceptuelle.</p> <p>Les patients présentent un biais négatif de la confiance et une performance métacognitive réduite.</p> <p>La stimulation du NST restaure la décision perceptuelle et la confiance.</p>	<p>Les patients présentent un dysfonctionnement de la prise de décision multi-attributs.</p> <p>Les patients présentent un biais négatif de la confiance multi-attributs et une performance métacognitive réduite.</p> <p>Les patients présentent un biais négatif de l'humeur.</p> <p>La stimulation du NST restaure la décision multi-attributs, la confiance, l'humeur.</p>

Figure 22 - Hypothèses théoriques de la présente recherche.

Partie II. Études expérimentales

Pendant ce travail de thèse, j'ai collecté les données d'une tâche de décision perceptuelle et d'une tâche de décision basée sur la valeur, en EEG on-off stimulation chez 17 patients, en potentiels de champs locaux dans le NST chez 10 patients, ainsi qu'en EEG chez 18 participants contrôles.

- Etude 1 : tâche de décision perceptuelle avec collecte de comportement et potentiels de champs locaux ; résultats préliminaires en annexe au présent rapport.
- Etude 2 : tâche de décision perceptuelle avec collecte de comportement et EEG chez participants avec TOC on- et off-stimulation et participants sains, article inséré dans le rapport.
- Etude 3 : tâche de décision basée sur la valeur, avec collecte de comportement, potentiels de champs locaux, eyetracking : article inséré dans le rapport. Les données eyetracking n'ont pas été analysées dans la présente version.
- Etude 4 : tâche de décision basée sur la valeur avec collecte de comportement, eye-tracking et EEG chez participants avec TOC on- et off-stimulation et participants sains. Seuls les résultats préliminaires comportementaux sont présentés dans le présent rapport. Les données EEG et eyetracking n'ont pas encore été analysées.

Chacun des quatre chapitres suivants est présenté au format article en anglais. Un en-tête présente une traduction du résumé et les mots-clefs en français, ainsi que le détail de mes contributions.

Les études 1 et 2 d'une part, ainsi que les études 3 et 4 d'autre part, étant basées sur les mêmes cadres théoriques avec des tâches expérimentales similaires, on ne s'étonnera pas de constater des passages identiques dans les sections relatives aux matériels et méthodes. Par ailleurs, les parties « informations supplémentaires » (« Supplementary information ») ont été jointes directement après les articles. En revanche, les références sont toutes rassemblées avec les autres sources dans la section bibliographique commune à l'ensemble du manuscrit.

5 SYNTHÈSE DES CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

	Décision perceptuelle Confiance rétrospective	Décision multi-attributs Confiance prospective Humeur
Approche corrélational- nelle	<p style="text-align: center;">Étude 1</p> <p style="text-align: center;">Comportement LFP du NSTam</p> <p style="text-align: center;"><i>Chapitre en annexe (résultats préliminaires + 2^e auteure)</i></p>	<p style="text-align: center;">Étude 3</p> <p style="text-align: center;">Comportement LFP du NSTam <i>Oculométrie*</i></p>
Approche causale (stimulation on-off)	<p style="text-align: center;">Étude 2</p> <p style="text-align: center;">Comportement EEG</p>	<p style="text-align: center;">Étude 4</p> <p style="text-align: center;">Comportement <i>EEG*, Oculométrie*</i></p>

**Données collectées mais non analysées ici.*

Figure 23 - Synopsis des contributions expérimentales et des données collectées.

L'étude 1 est en gris car elle ne constitue pas un chapitre à part entière ; de plus ma contribution y est plus limitée que pour les 3 autres études. Les résultats préliminaires ont été insérés en annexe. Les résultats sont néanmoins repris dans la discussion générale car ils sont pertinents pour assurer la cohérence du projet expérimental dans son ensemble. Certaines données des études 3 et 4, en italique, n'ont pas encore été analysées : les analyses complémentaires prévues sont décrites dans la partie discussion du manuscrit.

ETUDE 2 – DECISION PERCEPTUELLE – EFFETS DE LA STIMULATION DU NST

Titre (traduction) : La stimulation du noyau sous-thalamique chez des patients avec troubles obsessionnels compulsifs préserve la détection perceptuelle et les jugements de confiance.

Résumé (traduction) :

La majorité des études neuroscientifiques sur la conscience perceptive sont de nature corrélationnelle et peu d'entre elles abordent le rôle causal des marqueurs neuronaux qu'elles identifient. Ici, nous avons saisi l'opportunité offerte par la stimulation cérébrale profonde pour étudier le rôle causal du noyau sous-thalamique sur la conscience perceptive et la surveillance. À cette fin, nous avons demandé à des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) traités avec une stimulation du noyau sous-thalamique (NST) de détecter des stimuli visuels et de fournir des rapports de confiance pendant que nous enregistrons leur électroencéphalographie du cuir chevelu. Conformément à un plan pré-enregistré, nous avons comparé les résultats comportementaux et EEG entre les patients sans stimulation et des contrôles appariés, ainsi qu'entre les patients avec et sans stimulation. Nos résultats indiquent que les patients sans stimulation détectaient les stimuli de manière similaire aux témoins sains appariés, mais fournissaient des jugements de confiance plus faibles, ce qui indique un déficit métacognitif. De plus, la stimulation sous-thalamique chronique a réduit significativement les symptômes cliniques, mais n'a pas eu d'impact sur la détection, les rapports de confiance ou les potentiels évoqués au niveau du scalp. Nous concluons que le trouble obsessionnel-compulsif peut être lié à un déficit métacognitif reflété dans les marqueurs électrophysiologiques au niveau cortical, mais pas à un biais métacognitif. Les changements aigus dus à la stimulation sous-thalamique que nous avons imposés ont préservé les rapports de détection mais n'ont pas suffi à compenser le déficit métacognitif.

Contributions personnelles à l'étude :

- rédaction du dossier éthique pour les sujets sains, soumis à validation CERGA ;
- recrutement des participants contrôles ;
- collecte des données EEG et comportement pour les participants contrôle et avec TOC ;
- suivi de la conformité éthique et participation aux réunions de monitoring selon le CPP – Loi Jardé ;
- prétraitement du signal EEG pour tous les sujets ;
- analyse comportementale et EEG pour tous les sujets ;
- interprétation des résultats ;
- rédaction de l'article.

Statut : en préparation.

6 SUBTHALAMIC STIMULATION IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER PRESERVES VISUAL DETECTION AND ASSOCIATED CONFIDENCE

Authors: Audrey Kist^{*1,2}, Michael Pereira^{*1}, Ramla Msheik¹, Dorian Goueytès¹, Arnaud Pouchon^{2,5}, Stephan Chabardès^{2, 3,4}, Julien Bastin², Mircea Polosan^{**2,5}, Nathan Faivre^{**1}

** and ** contributed equally.*

Affiliations:

¹ Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, Clinatec, 38000, Grenoble, France

⁴ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, Department of Neurosurgery, 38000, Grenoble, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

Keywords: EEG; obsessive compulsive disorder; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; perceptual decision; perceptual consciousness; metacognition; confidence.

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; EEG = electroencephalography; STN = subthalamic nucleus; OCD = obsessive compulsive disorder, IC = independent component, ICA = independent component analysis.

6.1 ABSTRACT

The majority of neuroscientific studies on perceptual consciousness are correlational in nature, and few address the causal role of the neural markers they identify. Here, we took the opportunity offered by deep brain stimulation to study the causal role of the subthalamic nucleus on perceptual consciousness and monitoring. To this end, we asked patients with obsessive-compulsive disorder treated with subthalamic stimulation to detect visual stimuli and provide confidence reports while we recorded scalp electroencephalography. Following a preregistered plan, we compared behavioural and neural results between patients off-stimulation and matched healthy controls and among patients on and off-stimulation. Our results indicate that patients off-stimulation detected stimuli similarly to matched healthy controls but provided poorer confidence judgements indicative of a metacognitive deficit. Moreover, chronic subthalamic stimulation significantly reduced clinical symptoms but did not impact detection, confidence reports, or corresponding event-related potentials at the scalp level. We conclude that obsessive-compulsive disorder may be related to a metacognitive deficit reflected in electrophysiological markers at the cortical level, but not to a metacognitive bias. The acute changes in subthalamic stimulation we imposed preserved detection reports but were insufficient to compensate for the metacognitive deficit.

6.2 INTRODUCTION

For the last three decades, neuroscientists have been working to describe the brain activity that minimally distinguishes consciously perceived sensory events (C. Koch et al., 2016; Rees et al., 2002; Sergent & Dehaene, 2004). To this end, they primarily rely on experimental procedures in which human participants are asked to detect stimuli presented at the detection threshold, and contrast brain activity patterns associated with detected and undetected stimuli (Pins & Ffytche, 2003). This contrastive approach has given rise to several candidates for neural correlates of consciousness, although a consensus is yet to be reached. Because it is correlational in nature, this approach does not allow for assessing the causal role these candidates may have on perceptual consciousness. Several studies attempted to manipulate brain activity and analysed subjective perceptual reports to draw inferences about the processes that causally modify perceptual consciousness rather than accompanying it. Most of them have done so using non-invasive techniques triggering the cortex, such as transcranial magnetic stimulation (Bareham et al., 2021), partly because most subcortical regions are out of reach with non-invasive techniques, but also because of cortico-centric biases among theories of consciousness (Filley, 2022; C. Koch et al., 2016; Nafcha & Gabay, 2019). Thus, evidence for a causal role of subcortical regions to perceptual consciousness remains scarce, while functional roles in other cognitive domains are now well established. Notably, the subthalamic nucleus (STN) is known to play a role in cognitive functions besides motor control (Eisinger et al., 2018; Frank, 2006; Weintraub & Zaghoul, 2013). A seminal study by Frank and colleagues established a functional role of the STN to delay decisions in the presence of conflicting information (Frank et al., 2007). Leveraging a probabilistic selection task, the authors analysed response accuracy and response times of individuals with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation (DBS) in the dorsal part of the STN. They found that inhibiting the dorsal STN with DBS interfered with the patients' ability to slow down when faced with decision conflict. Assuming that decisions are formed through evidence accumulation (Evans & Wagenmakers, 2019; Msheik et al., 2022; Usher et al., 2013), the dorsal STN is now assumed to delay decisions by increasing the threshold at which accumulated evidence is deemed sufficient for a commitment to be made (Cavanagh et al., 2011; Voon et al., 2017). Interestingly, evidence accumulation has also been linked to cortical and subthalamic markers of conscious access in studies asking participants to detect stimuli and provide confidence in their responses (Pereira et al., 2023). In line with these results, some authors proposed that a stimulus becomes conscious when evidence supporting its presence in the environment exceeds a given threshold. They further proposed that the sense of confidence in a conscious percept derives from the maximum of accumulated evidence (Pereira et al., 2022).

In the present work, we sought to assess the possibility that the STN could modulate the threshold for conscious access and the sense of confidence similar to the modulations of decisional thresholds reported previously. To this end, we asked patients with OCD and control participants to detect visual stimuli and provide confidence judgments in their responses while we recorded scalp electroencephalography. Following a randomized double-blind procedure, patients with OCD were tested on and off DBS treatment in the anteromedial territory of the STN, characterised by dense projections to dorsolateral prefrontal and lateral orbitofrontal cortices (Haynes & Haber, 2013) which are assumed to play a role in consciousness and confidence (refs). The following predictions were preregistered prior to data collection (<https://osf.io/pvdjf/>). First, considering

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

that OCD is related to perceptual and metacognitive deficits (Banca et al., 2015; Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Marton et al., 2019; Samuels et al., 2017), we expected lower detection thresholds and lower metacognitive performance among control participants than patients off-stimulation. Second, assuming that inhibiting the STN with DBS would lower perceptual thresholds (Frank et al., 2007), we expected more liberal detection behavior and lower confidence for no responses in patients on-stimulation than off-stimulation. These predictions were evaluated based on behavioral data and EEG amplitude time-locked to stimulus onset.

6.3 MATERIALS AND METHODS

6.3.1 PARTICIPANTS

We recruited 17 individuals who met DSM-IV criteria for severe, resistant OCD and agreed to participate in a clinical trial on DBS at the Grenoble Alps University Hospital (NCT 02844049). The present work is independent of the clinical trial, and none of its pre-specified primary outcomes is mentioned in the present manuscript. As part of the trial, participants had been implanted with bilateral 8-lead directional electrodes (Boston Scientific, Marlborough, USA) in the anteromedial part of the STN. Participants had received chronic stimulation for at least 12 months before taking part in the present study, allowing the stimulation parameters to be adjusted for optimal clinical effects. All participants reported being right-handed except for one left-handed participant. All participants had normal or corrected-to-normal vision except for one with congenital one-eyed blindness, showing detection performances similar to other participants. The research protocol was approved by the Ethics Committee CPP Sud-Est V (protocol N° ID/RCB: 2012-A00490-43/5) and all participants provided written informed consent prior to the study. The sample size was based on the available cohort of patients with OCD in the STN DBS clinical trial at Grenoble University Hospital, and was consistent with previous studies (Polosan et al., 2019; Voon et al., 2017, 2018). We also recruited 19 healthy control participants who reported being right-handed, having a normal or corrected-to-normal vision and no current nor past psychiatric or neurological condition. They received 20 € as compensation for their time. The research protocol for healthy control participants was approved by the Research Ethics Committee of Grenoble Alpes University (CER Grenoble Alpes - Avis-2019-11-05-4). In total, three patients were excluded: two patients who chose to interrupt the experiment before completion and one who had a false-alarm rate of 49.7% which suggests that the detection task was not performed properly. One control participant was excluded because of a technical problem. After exclusion, behavioral analyses were conducted on 14 participants with OCD (11 female; mean age = 44.1 ± CI 10.0 years, see SI Table 3 for details including stimulation parameters and medical treatment during recording protocol), and 18 healthy controls (13 female subjects; mean age = 45.5 ± 11.7 years, see SI Table 4) - similar or higher than previous studies (Herz et al., 2022; Voon et al., 2017; Widge et al., 2019). Due to technical issues, EEG analyses were conducted on 13 participants with OCD (10 female; average age = 44.4 years, SD = 10.0) and the same 18 healthy controls. Table 1 and Table 2 provide groups' demographic information and clinical scores. Finally, we reconstructed the localization of DBS electrodes for the 11 participants with OCD anatomical data were available.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

6.3.2 TASK AND PROCEDURE

Face stimuli embedded in a sequence of noise frames were presented using the Psychophysics toolbox version 3 (Brainard, 1997; Kleiner et al., 2007; Pelli, 1997) in Matlab (Mathworks; RRID:SCR_001622) for Ubuntu 18.04.4 LTS. Participants were installed at approximately 60 cm from a laptop screen (Dell Precision 7530, 17 inches, 1920*1080 px, 60.02Hz, maximum luminosity). After a fixation cross (random duration: 0.25 - 0.75 s), participants were presented with a 4 s sequence of 20 grayscale images of visual noise (i.e. one every 200 ms) at a visual angle of 4.8° (Figure 24 A). Each noise image was obtained by randomly shuffling the phase of the face stimulus. A face stimulus was superimposed on one of the 20 visual noise frames at a random onset ranging between 0.5 and 3.5 s after the beginning of the sequence. Stimulus intensity was manipulated by changing the contrast between the face and the noise frame (0, 0.5, 0.75, 1, 1.25, or 1.5 times each participant's detection threshold, measured prior to the experiment; see below). At the end of the sequence, following a delay ranging from 0.25 to 0.75 s, participants were asked to report the number of faces they had detected by pressing a key with their right hand corresponding to “zero”, “one”, or “more than one”. Of note, no more than one face was ever presented per trial, this response option was added based on pilot participants reporting seeing two faces in a small fraction of trials. Participants were then prompted to report their confidence in their answer, on a 3-level scale using another set of buttons on the keypad, corresponding to: “not sure”, “moderately sure”, “very sure”. The duration of the experiment was limited to a maximum of one hour, corresponding to 5 to 7 blocks of 30 trials each (total trials: 180 ± 30).

Individual detection thresholds were estimated prior to the experiments using a 30-trial one-up/one-down staircase procedure (Levitt, 1971); starting with a contrast of 0.15 and with a step size of 5 %. The resulting perceptual threshold was then held constant during all experimental blocks. In the group of participants with OCD, threshold was estimated on-stimulation.

Participants in the OCD group were tested either with or without STN stimulation in a randomized, double-blind way. Session order was counterbalanced across participants (Figure 24 B). To minimize the carry-on effects of DBS a washout-period of 16 hours was respected between sessions similar to previous studies (Kibleur et al., 2016a). Therefore, individual perceptual thresholds were also estimated on chronic stimulation for all participants from the OCD group, with a minimum of 16 hours prior to the first experimental session. In addition, all the participants had previously undergone preoperative T1 MRI and post-operative CT scans, which were used for the anatomical reconstruction of the electrodes position in the STN.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

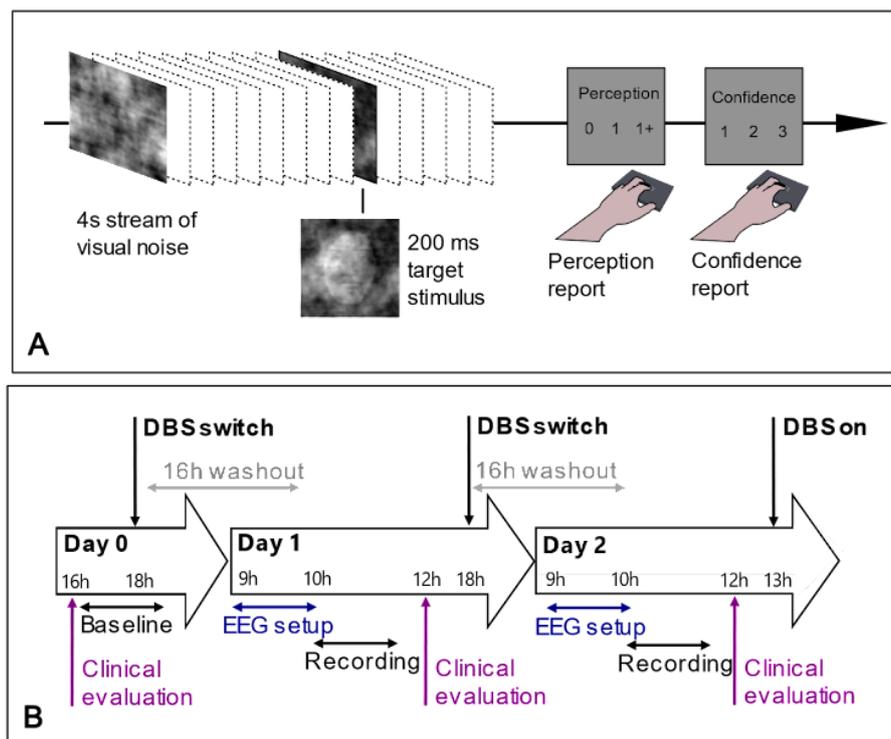


Figure 24 - Experimental paradigm

A. A four seconds stream of visual noise is presented. A 200ms target stimulus may or may not be embedded in this visual stream. The intensity level of the stimulus is adjusted to one of five intensity levels around the participant's detection threshold (50%, 75%, 100%, 125%, 150% and catch trials). After the four seconds, the participant reports the number of seen stimuli (0, 1, more than 1) and their confidence level (not sure, moderately sure, very sure) using a keyboard press. **B.** Experimental setup for participants with OCD. During day 0, the clinical evaluation takes place with a presentation of the task, a detection threshold procedure and a baseline behavioral recording. Then the DBS status is checked, and modified if needed according to the double-blind randomization. At day 1, the EEG and behavior recording takes place after a 16 hours washout period, followed by a blind clinical evaluation. In the late afternoon, the DBS status is switched either on or off, depending on the randomization. The last recording happens on day 2, after a similar 16 hours washout period. After the recording, a final clinical evaluation is performed, then the DBS status is switched back to the initial ON status.

6.3.3 BEHAVIORAL ANALYSIS

We analyzed detection and confidence reports as a function of stimulus intensity and group (controls, patients off-stimulation, patients on-stimulation) using Bayesian mixed-effects regressions. All analyses were performed using R version 4.0.3 (R Core Team, 2018) and RStudio 2022.02.3+492 (RStudio Team, 2020), including the tidyverse (Wickham et al., 2019), brms (Bürkner, 2017) and sjplot packages (Lüdtke, s. d.). Trials in which participants reported seeing more than 1 face (mean 8.2 % of trials per subject, $95\% \pm 15.4\%$) and trials with extreme reaction times on the detection report (i.e., 2.5% slowest and 2.5% fastest responses) were excluded. Detection reports (yes/no) were analyzed with a Bayesian mixed-effects binomial regression with group (control vs. off, on vs. off), stimulus intensity in percentage of the detection threshold (0, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.50), and stimulus onset (0.5 to 3.5 s) as fixed effects. The model contained a random intercept for participants and for experimental blocks nested within each participant. It also included random slopes for groups and stimulus intensity, as defined with the following model formula:

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

Eq. 1 – Model A – Behavior detection bayesian model

$$\text{detection} \sim \text{group} * \text{intensity} + \text{onset} + (\text{group} + \text{intensity} | \text{participant/block})$$

We specified priors for fixed effects as follows:

- As we expected a strong positive effect of the stimulus intensity, we set a mildly informative prior with a normal distribution of mean = 3 and standard deviation = 2: $N(3, 2)$.
- As we expected control participants to have a lower detection threshold than participants with OCD off-stimulation, and patients off-stimulation to have a lower detection threshold than patients on-stimulation, we set a mildly informative prior $N(1,2)$ for the main effect of the group. We also expected a possible interaction between intensity and group, and accordingly set a prior $N(1, 2)$.
- As we expected no other main or interaction effect, we set zero-centered priors $N(0, 2)$ for other fixed-effects. All other priors followed the default option in the brms package.

Confidence was analyzed with a Bayesian mixed-effects ordinal regression with group, stimulus intensity, detection answer (yes/no) and stimulus onset as fixed effects. The model contained a random intercept for participants and blocks nested within participants. It also included random slopes for group, stimulus intensity, and detection report, as defined with the following model formula:

Eq. 2 - Model B – Behavior confidence bayesian model

$$\text{confidence} \sim \text{group} * \text{intensity} * \text{detection} + \text{onset} + (\text{group} + \text{intensity} + \text{detection} | \text{participant/block})$$

We used a $N(3, 2)$ prior for the effect of detection, a mildly informative prior $N(1, 2)$ for the main and interaction effects of the group. All other priors followed the default option in the brms package.

6.3.4 EEG RECORDING AND PREPROCESSING

EEG data were acquired with 64 electrodes (Acticap 10-10 layout; actiCHamp amplifier, Brain Products, Inc., Gilching, DE) at a sampling rate of 5000 Hz. Horizontal electrooculography (hEOG) was recorded using a bipolar montage consisting of two electrodes placed on the outer canthi of each eye. Vertical electrooculography (vEOG) was recorded using a bipolar montage with left supra- and infra-orbital electrodes. For participants in the OCD group, we recorded the DBS signal by placing two additional electrodes at the base of the neck on both sides of the subcutaneous wire connecting the stimulator in the chest to the DBS electrodes. For all auxiliary bipolar pairs, ground electrodes were installed on the left shoulder blade. All the preprocessing steps were performed using the Matlab Fieltrip toolbox (Oostenveld et al., 2011) and in-house scripts. The EEG signal was first lowpass filtered with a 45 Hz cutoff two-pass Butterworth filter to remove both the line noise at 50 Hz and the DBS artifact (130 Hz for all patients except one at 70 Hz and one at 80Hz, see SI Table 3 - Detailed clinical information for participants with OCD for behavior and EEG recordings, Table 3 for details). The signal was then downsampled to 500 Hz and highpass filtered with a 0.5 Hz cutoff two-pass Butterworth filter. Finally, a 50 Hz notch filter was applied to ensure that residual line noise artifacts were removed, and a stimulation subharmonics frequency filter was also applied when necessary. EEG data were epoched around stimulus onset using serial

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

port triggers and refined with a photodiode, except for 7 sessions with technical issues. Defective channels or trials with strong artifacts were rejected following visual inspection. Removed channels were replaced with the average of all neighboring channels as obtained by triangulation from a 2-dimensional projection of the sensor positions with the Delaunay method. Finally, data were re-referenced to a common average. To remove ocular, myographic, and any remaining DBS artifact, we performed an Independent Components Analysis (Makeig et al., 1996) using FastICA (Hyvärinen & Oja, 2000) while retaining 99% of the variance from the electrode space (Delorme et al., 2007). Independent components (IC) activations were correlated to horizontal and vertical EOG as well as DBS artifacts, and removed if the Pearson correlation coefficient was higher than 0.2. Additional ICs were manually removed if deemed artifactual after a visual inspection of their time, frequency and topographic representations. These procedures led to keep an average of 29.5 ± 2.9 IC for participants with OCD and 33.2 ± 2.0 IC for control participants. See SI Table 5 and Table 6 for all preprocessing details for each participant and session.

6.3.5 EEG ANALYSIS

We analyzed EEG in two steps. We first identified clusters of responsive electrodes using linear mixed-effects regressions with by-participant random intercepts only to avoid convergence failures. Models were applied to each electrode and each time sample, excluding catch trials in which no face was presented. The following model formula was used:

$$\text{Eq. 3 - Model C – EEG detection frequentist model} \\ \text{amplitude} \sim \text{intensity} * \text{detection} * \text{group} + (1 | \text{participant})$$

Model D was similar to model C but considered trials with detected stimuli only, and confidence instead of detection.

$$\text{Eq. 4 - Model D – EEG confidence frequentist model} \\ \text{amplitude} \sim \text{intensity} * \text{confidence} * \text{group} + (1 | \text{participant})$$

As trials with confidence rated as “not sure” were rare (10,9%), we pooled them with “moderately sure” reports (28,0%) and compared them to “very sure” reports (61,1%). Electrodes were considered responsive when one of the parameters had a significant effect for at least 50 ms after adjusting for false discovery rate. Effects of interest were further examined with Bayesian models including full random effect structure to assess their robustness (see Rouy et al., 2023 for a similar approach). Namely, we selected for each model the electrode with the longest effect and formed a cluster with its surrounding electrodes showing the same significant effect for at least 50 ms at any time during this time window. We averaged the amplitude for each electrode over this time-window and over the cluster’s electrodes to obtain a single value per trial. We fitted the resulting average amplitudes with Bayesian mixed-effects linear regressions with full random-effects structures:

$$\text{Eq. 5 - Model E – EEG detection bayesian model} \\ \text{amplitude} \sim \text{response} * \text{group} * \text{intensity} + (\text{response} * \text{group} * \text{intensity} | \text{participant})$$

$$\text{Eq. 6 - Model F – EEG confidence bayesian model} \\ \text{amplitude} \sim \text{confidence} * \text{group} * \text{intensity} + (\text{confidence} * \text{group} * \text{intensity} | \text{participant})$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

We specified priors as follows:

- We expected higher voltage amplitudes following detected versus undetected faces, and accordingly set a mildly informative Gaussian prior $N(1,2)$ for the main effect of detection. We also expected higher amplitudes following high intensity stimuli, and therefore set a Gaussian prior $N(1,2)$ for the main effect of intensity. Finally, we expected ERP amplitudes to be higher for perceived than unperceived stimuli, and accordingly set a Gaussian prior $N(1;2)$ for the interaction between intensity and response
- We expected higher voltage amplitude in control participants compared to patients, and in patients on-stimulation compared to off-stimulation. Accordingly, we set a default normal distribution centered on (1, 2) for the group parameter.
- We expected no other main or interaction effect, so we set a default normal distribution centered on zero (0, 2) for all other fixed effects. All other priors followed the default option in the brms package.

All Bayesian models were created in Stan computational framework (<http://mc-stan.org/>) accessed with the brms package, based on four chains of 4000 iterations including 1000 warmup samples for each chain. All \hat{r} values were checked to be equal to 1, indicating convergence of the models. Bayes factors were computed using the Savage Dickey method. We interpreted a Bayes factor (BF) > 3 as providing moderate evidence in favor of the tested hypothesis, and a Bayes Factor < 0.3 in favor of the null hypothesis. Evidence for an effect is considered weak if its BF < 3 but with a 95 % credible interval not overlapping with zero.

6.3.6 NEUROPSYCHOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION

We assessed cognitive ability with the Addenbrooke Cognitive Examination Revised – ACE-r ([Mioshi et al., 2006](#)) in control participants at the time of their inclusion in the experiment, and in participants with OCD at the time of their inclusion in the DBS therapy research protocol. Only participants with a score equal or above 80 were included. We assessed anxiety and depression symptoms using the Beck Anxiety Inventory – BAI ([Beck et al., 1988](#)) and the Beck Depression Inventory Fast Screen - BDI-FS ([Beck et al., 2012](#)) in control participants, participants with OCD on-stimulation, and participants with OCD off-stimulation. Moreover, we assessed long-term effects of STN stimulation on OCD symptoms with the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - Y-BOCS ([Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Delgado, et al., 1989](#); [Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Fleischmann, et al., 1989](#); [Mollard et al., 1989](#)) before patients received the stimulation device, and on stimulation at the time of the experiment. We also assessed rapid changes in symptomatology by comparing the Y-BOCS items Resistance (R) and Control (C) on and off stimulation.

6.3.7 ELECTRODES RECONSTRUCTION

We used the Lead-DBS image reconstruction Matlab toolkit ([A. Horn et al., 2019](#); [A. Horn & Kühn, 2015](#)) to coregister preoperative MRI with post-operative CT scans. For each patient, we used advanced normalization tools ANTs ([B. Avants et al., s. d., 2009](#); [B. B. Avants et al., 2011](#)) to co-register preoperative T1-weighted 3D images with postoperative CT, including a correction for brainshift during surgery using the the default option ‘coarse mask’ ([Schönecker et al., 2009](#)). Then,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

based on the preoperative volumes, we used the non-linear segmentation method (Ashburner & Friston, 2005) of the Statistical Parametric Mapping SPM12 (Friston, 2007; Functional Imaging Laboratory, s. d.) to compute a multispectral normalization in the asymmetric nonlinear space ICBM 2009b (Fonov et al., 2009). Then, the PaCER method was applied to automatically reconstruct the DBS electrodes and their directional contacts (Husch et al., 2018). To determine the location of each electrode contact relative to STN subdivisions, we segmented the reconstructed images using the DISTAL atlas (Ewert et al., 2018). Finally, we reconstructed the position of all pairs of electrodes in

6.4 RESULTS

6.4.1 COMPARING PARTICIPANTS WITH OCD OFF-STIMULATION AND CONTROL PARTICIPANTS

6.4.1.1 NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION

We compared demographic and clinical data between control participants and patients with OCD at the beginning of the protocol, on-stimulation. Patients had received chronic, continuous STN stimulation for at least 1 year (mean stimulation duration = 5.7 years; 95% CI = 1.2 years). The groups did not differ in terms of age, education level, cognitive level and gender balance (Table 1). No significant difference in clinical scores was found, indicating a good long-term efficacy of the chronic DBS treatment in this cohort.

	Participants with OCD at J0 M ± 95% CI (n=14)	Control participants M ± 95% CI (n=18)	t-statistic	p-value	BF
Age, yr	44.1 ± 10.0	45.5 ± 11.7	-0.38	0.7	0.36
Education level, yr	14.8 ± 2.7	16.0 ± 2.5	-1.35	0.19	0.68
ACE-r	92.9 ± 6.1	95.8 ± 3.2	-1.47	0.17	1.09
BAI	6.6 ± 4.2	3.7 ± 4.4	1.93	0.06	1.35
BDI-FS	2.9 ± 3.1	1.7 ± 1.7	1.2	0.24	0.61

Table 1 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD.

CI = 95% confidence interval, ACE-r = Adenbrook Cognitive Examination revised, BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-FS = Beck Depression Inventory Fast Screen, yr = year, M = mean, BF = Bayes Factor. A p-value ≤ 0.05 is considered significant. Bayes Factor > 3 (resp. < 0.33) indicates moderate evidence for H1 (resp. for H0).

6.4.1.2 PARTICIPANTS WITH OCD AND CONTROLS WERE EQUALLY GOOD AT DETECTING STIMULI

We next sought to assess if OCD was associated with altered perceptual abilities by comparing stimulus detectability between control participants and patients off-stimulation as a function of stimulus intensity (see model A above). However, contrary to what we had pre-registered, we found Inconclusive evidence for the effect of group (estimate -0.37 [-1.89 1.14]; BF = 0.38) and interaction between group and stimulus intensity (estimate 0.56 [-0.94 2.02], BF = 0.41) – see SI Table 7 for the complete results of the model. Together, these results suggest that participants with OCD off-stimulation and control participants had similar detection behavior. In line with this finding, we found that EEG amplitude was not modulated by a main or interaction effect of group sustained for more than 50 ms. However, EEG amplitudes varied as a function of both stimulus intensity and stimulus detection, with the most robust statistical interaction found over CPz electrode from 380 ms to 660 ms after stimulus onset (see SI Table 8 for the complete list of responsive electrodes). We confirmed the absence of effect of the group by fitting a Bayesian mixed-effects regression (model E) on the cluster of electrodes surrounding CPz mentioned above.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

This model confirmed the interaction effect between stimulus detection and intensity with overwhelming evidence (estimate = 2.57 [1.91 3.22], BF > 16000), and revealed moderate evidence for an absence of interaction between intensity, response and group (estimate = 0.20 [-1.13 0.75], BF = 0.23). All other effects were inconclusive (see SI Table 9 for the full model output): main effect of group, interaction between response and group, and interaction between intensity and group. Overall, both behavioral and EEG results indicate similar stimulus detection among healthy controls and OCD patients off-stimulation. According to our pre-registered hypothesis, we also compared the false alarm rate per subject between the two groups with a T-test but found no difference ($t[13] = 0.87$, p -value = 0.39).

6.4.1.3 CONFIDENCE REFLECTED STIMULUS DETECTION LESS IN PARTICIPANTS WITH OCD THAN IN CONTROLS

Contrary to stimulus detection, the analysis of behavioral confidence data revealed an interaction between group, response and stimulus intensity on confidence (estimate = 0.90 [0.14 1.65]), though with a weak level of evidence (BF = 2.56). Contrasts revealed that confidence tracked less the intensity of detected stimuli in patients than in controls. Indeed, high-intensity faces were associated with higher confidence in controls than in patients, and low-intensity faces with lower confidence in controls than in patients, see Figure 25 A. All other effects independent of the group are reported in SI Table 10. The effect of group on confidence was supported by EEG results as model D revealed a significant interaction between intensity and confidence on EEG amplitude over a cluster of electrodes around Pz including C1, CP1, CP2, CPz, Cz, P1, P2, PO3 (see SI Table 11 for details). This effect was confirmed by the Bayesian analysis on average cluster data (model F), which also revealed weak evidence in favor of an interaction between group, intensity and response (estimate = 0.90 [0.14 1.65], BF = 2.56) - see Figure 25 B. This suggests that ERP associated with confidence tracked less the intensity of detected stimuli in patients than in controls. All other inconclusive results are reported in SI Table 12.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

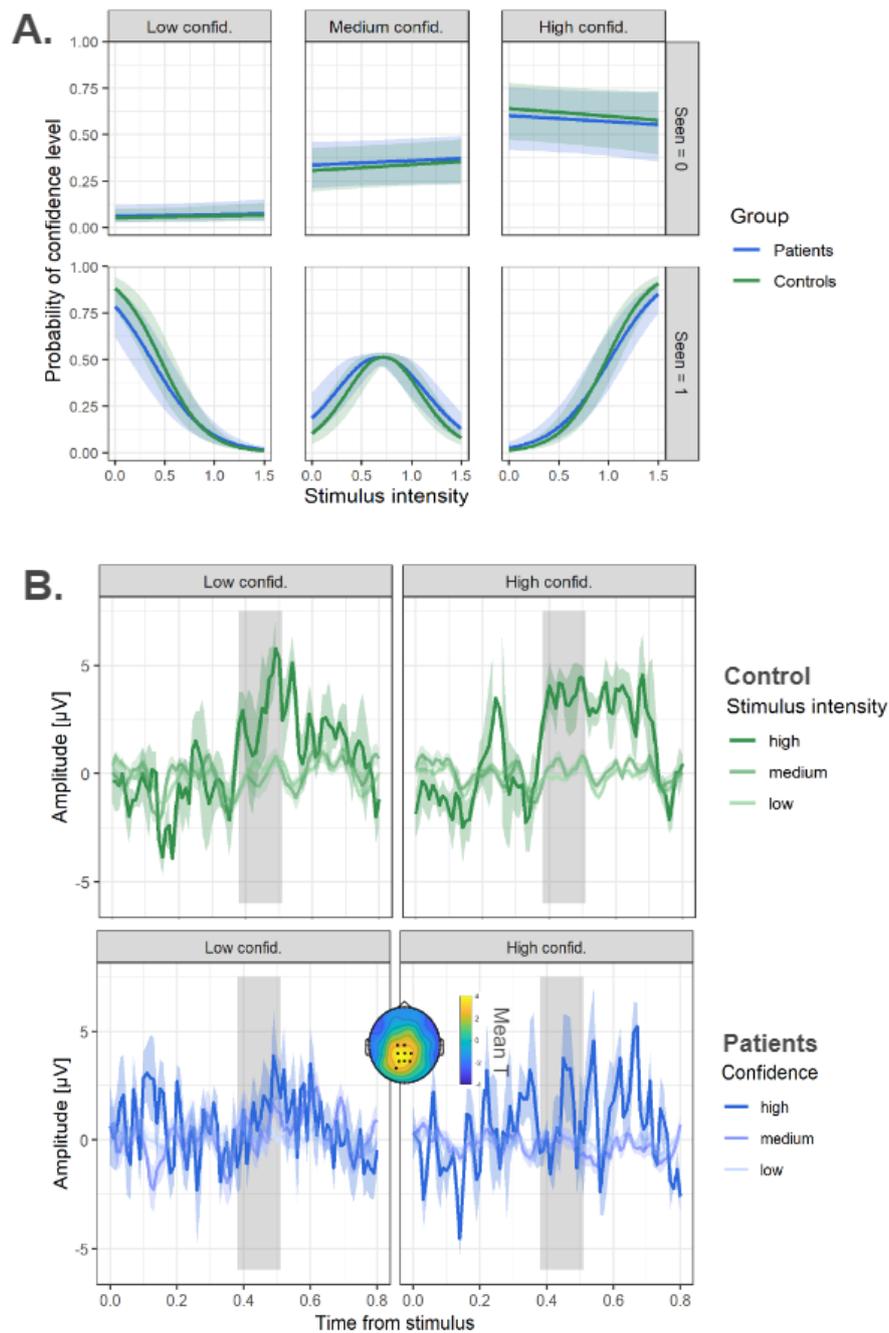


Figure 25 – (A) Detection and confidence reports with (B) evoked potentials on the cluster of interest for HIT stimuli – Participants with OCD and control participants.

The window of significant effect (intensity) is in gray. The cluster of interest consists in electrodes responding to intensity for more than 50 ms in a row, between 0.38 to 0.51 after stimulus presentation and surrounding most responsive electrode Pz. It includes electrodes C1, C2, CP1, CP2, CP3, CPz, Cz, P1, P2, POz, and Pz. The topography represents the most significant effect during the time window, i.e. effect of intensity. The stars on the topography represent the cluster of interest.

6.4.2 COMPARING PARTICIPANTS WITH OCD OFF-STIMULATION TO ON-STIMULATION

6.4.2.1 NO VISIBLE CHANGE IN CLINICAL SCORES BETWEEN ON- AND OFF-STIMULATION

We assessed the clinical effect of STN stimulation by comparing OCD patients on and off-stimulation. In terms of OCD symptoms, the Y-BOCS score measured before the experiment was lower (mean 13.43, CI = 5.42) than prior to surgery (mean 33.36, CI = 2.31; $t(13) = 12.69$, $p < 0.001$, $BF > 8000$). Yet, a comparison of Y-BOCS sub-scores before and after a 16 hours washout

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

period revealed that STN stimulation did not visibly affect symptoms in the short term (see Table 2). The reconstructed images of the electrodes show that most of the contacts in the STN are located in our region of interest, the anteromedial STN (Figure 26).

	Patients, before implantation surgery M ± 95% CI	Patients, after chronic stimulation M ± 95% CI	Patients, Off stimulation M ± 95% CI	Patients, On stimulation M ± 95% CI	t-stat	p-value	BF
Y-BOCS	33.36 ± 2.61	13.43 ± 5.82	n.a.	n.a.	12.7	0	>8000
Y-BOCS-R	n.a.	n.a.	3.38	2.46	1.8	0.1	0.99
Y-BOCS C	n.a.	n.a.	3.92	3.23	1.6	0.15	0.74
BAI	n.a.	n.a.	5.77	4.23	1.1	0.3	0.46
BDI-FS	n.a.	n.a.	1.92	2.15	-0.8	0.45	0.36

Table 2 - Clinical characteristics of our sample of participants with OCD.

M = mean; CI = confidence interval, Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Y-BOCS R = Y-BOCS Resistance Item; Y-BOCS C = Y-BOCS Control Item; BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-FS = Beck Depression Inventory Fast Screen; n.a. = not applicable. A p-value ≤ 0.05 is considered significant. Bayes Factor > 3 (resp. < 0.33) indicates moderate evidence for H1 (resp. for H0).

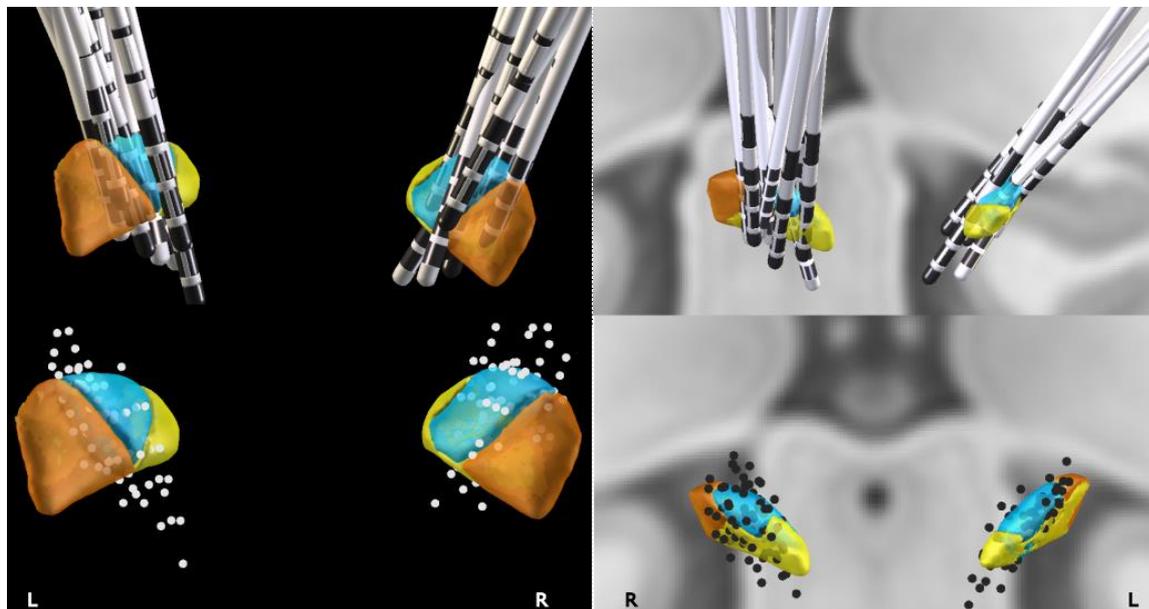


Figure 26 - Localisation of the electrodes and contacts (n=11) in the STN.

The three territories of the STN are represented in orange (motor territory), blue (associative territory) and yellow (limbic territory). The electrodes target the blue-yellow area, where most of the contacts are located. The dots represent each contact.

6.4.2.2 STIMULUS DETECTION DID NOT DIFFER BETWEEN ON- AND OFF-STIMULATION

To evaluate the impact of STN stimulation on stimulus detectability, we compared detection reports for the same group of 13 participants on- and off-stimulation. We found an absence of an effect of STN stimulation (estimate 0.34 [-0.54 1.21], BF = 0.25) and an absence of an interaction between STN stimulation and stimulus intensity (estimate = -0.04 [-0.80 0.72], BF = 0.18, see SI Figure 28 and Table 13). At the neural level, we found that EEG amplitude varied according to stimulus intensity and stimulus detection but irrespective of STN stimulation (SI Table 14). To confirm the absence of an effect of stimulation, we fitted a Bayesian model on time-averaged data on the cluster of electrodes showing an interaction between stimulus intensity and detection. This model revealed inconclusive evidence for a main effect of stimulation (estimate = -0.78 [-1.51 - 0.05], BF = 1.39), and was inconclusive for an interaction between stimulation and intensity

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

(estimate = 0.81 [-0.13 1.77], BF = 0.81), stimulation and response (estimate = 0.89 [-0.33 2.08], BF = 0.70), or stimulation with both intensity and detection (estimate = -0.69 [-1.87 0.51], BF = 0.49 – see SI Table 15). Moreover, we compared the rate of false alarms on catch trials per subject, between on and off sessions, and found no difference ($t = 0.029$, p -value = 0.98). Together, these results indicate that STN stimulation did not impact stimulus detectability, nor false alarms, and impacted only weakly the electroencephalographic markers.

6.4.2.3 CONFIDENCE DID NOT DIFFER BETWEEN ON- AND OFF- STIMULATION

Next, we examined confidence ratings depending on the intensity of seen and unseen stimuli in patients on- and off-stimulation. Contrary to the control-patients analysis, and against what we had preregistered, we found evidence in favor of an absence of an interaction between STN stimulation and intensity (estimate = 0.08 [-0.38 0.54], BF = 0.12), detection (estimate = 0.26 [-0.49 1.02], BF = 0.25) or intensity and detection (estimate = 0.06 [-0.68 0.80], BF = 0.18 – see SI Table 16).

This behavioral result was confirmed at the neural level, as we found no visible effect of STN stimulation on EEG amplitudes, despite significant modulations by stimulus intensity and confidence. The strongest effect (model D) in time was confidence effect on PO8 during 110 ms (from 280 to 380 ms after stimulus presentation – see SI Table 17). PO3 also responded to confidence during this time window, however the effect was separated in space and limited in time (during 50 ms only). As a consequence, the only electrode of interest was PO8. We found no electrode reacting nor interacting with the DBS. After fitting the Bayesian model (model F) on time-averaged data on the electrode of interest, for correct trials only, we found only weak evidence for an effect of intensity, and weak evidence in favor of the absence of all other effects any of the effects (SI Table 18). As a consequence, we could not confirm the possible effect of the STN stimulation on confidence reports and related ERP.

6.5 DISCUSSION

In a face detection task, we show – at both the behavioral and neural level – that patients with OCD are less accurate when adapting their confidence to their performance, although their performance was unimpaired. Contrarily to our preregistered hypotheses, DBS did not compensate for this deficit. Our study's results contradict the existing literature on an under-confidence bias in OCD. We found evidence in favor of an absence of a main group effect on confidence. A recent meta-analysis by Dar et al. (Dar et al., 2022) had suggested that patients with OCD were both underconfident and underperforming in perceptual decision-making. However, our study used stimulus intensities adapted to each participant, allowing for a direct measure of the absence confidence bias and neutralizing the effect of performance on confidence bias. Therefore, our results provide a more accurate measure of the confidence bias in OCD. With respect to our hypotheses on the differences between control participants and participants with OCD, we found evidence in favor of an interaction effect between group, detection report and stimulus intensity on confidence reports. Although weak, this evidence was also found in the EEG related to confidence in seen stimuli. This suggests a reduced metacognitive performance in participants with OCD, consistent with the hypothesis of a metacognitive deficit pathology (Kiverstein et al., 2019; Lazarov et al., 2012; Nikodijevic et al., 2015), and confirming previous results obtained in a subclinical, compulsive population (Hauser, Allen, et al., 2017), although not replicated in an OCD

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

population (Hoven et al., 2022). In our case, we show that this metacognitive exists also in patients with severe OCD, having a specific physiopathological profile resisting to traditional medication treatment with ISRS and second line treatment. We confirm the deficit at the neural level. This discovery represents a path of exploration for the search for cortical biomarkers that can be identified non-invasively, leading to improved diagnosis and management of OCD (Fullana et al., 2020).

We found no evidence of an effect of STN DBS on perception or confidence reports. Furthermore, the EEG results were inconclusive. Interestingly, our findings align with those of Trenado and colleagues, who also found that STN stimulation had no significant effect on high-level cognitive functions, such as reversal learning and associated confidence reports. One possible explanation for these results is that the fibers connected to the STN are primarily fronto-parietal, while the cortical areas involved in perception and confidence are not. This explanation is supported by research conducted by Li et al. in 2020. As the STN DBS showed no short-term clinical effect, but reduced the symptoms after more than one year of chronic stimulation, there is also a possibility that STN DBS could modulate perceptual reports and confidence on a longer term than the 16-hours washout that we used – or on a shorter term. Indeed, in studies comparing participants with PD off-STN DBS, on chronic STN DBS and with closed-loop STN DBS, Herz and colleagues show that the stimulation affects the perceptual decision only when applied during a specific time-window (Herz et al., 2018, 2022).

It's worth noting that all participants in the study had different stimulation parameters, which could have contributed to the inconsistent effects of STN-DBS on detection at the individual level.

6.6 CONCLUSION

To our knowledge, this study is the first to study both perceptual detection and confidence reports and associated EEG recordings, in participants with OCD, both on and off- stimulation of the antero-medial cognitive-limbic territory of the STN, in a double-blind, randomized procedure, with a 16 hours washout between DBS switch, and controlling for level 1 performance. The control group matched in age, gender and education, and the throughout analysis with Bayesian models makes it robust and allows the quantification of evidence of an absence of effect of the stimulation on the reports and related ERP.

6.7 CONTRIBUTIONS

Michael Pereira and Nathan Faivre designed the study. Audrey Kist, Michael Pereira, Ramla Msheik, Dorian Goueytes, Arnaud Pouchon collected the data. Michael Pereira, Audrey Kist and Nathan Faivre analyzed the data. Stephan Chabardès performed DBS surgeries. Mircea Polosan supervised all clinical aspects of the study. Audrey Kist and Nathan Faivre wrote the article, which all authors reviewed. All authors approved the final version of the manuscript. This work has been presented at the Association for the Scientific Study of Consciousness in Amsterdam in July 2022.

6.8 FUNDING

Michael Pereira is supported by a Postdoc.Mobility fellowship from the Swiss National Science Foundation (P400PM_199251). Nathan Faivre has received funding from the European Research

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No 803122).

6.9 CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

6.10 SUPPLEMENTARY INFORMATION

6.10.1 OPEN SCIENCE STATEMENTS

The behavioral hypotheses on detection and confidence reports as well as EEG hypotheses have been preregistered on the Open Science Framework (<https://osf.io/pvdjf/>)¹¹.

All analysis scripts and behavioral data will be made available upon publication of the article (<https://gitlab.com/michael.pereira/perithr-faces>).

All anonymized behavioral and EEG data will be made available on the OpenNeuro platform upon publication, in BIDS format (Pernet et al., 2019).

¹¹ Le texte préenregistré est repris en annexe au présent rapport (§ 18).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

6.10.2 PARTICIPANTS

Subject	Sex	Age	Education	OCD subtype	Disease duration	Stimulation characteristics	Stimulation duration	Y-BOCS baseline	Y-BOCS at recording	Treatment at recording
1	M	56	12	C, ex-Tourette	18	Contacts 1,2 and 5,6 - 2,5 V - 80 Hz	17	37	17	Temesta, Floxyfrol, symbicort
2	F	51	15	W	15	Activa PC, Medtronic electrodes 33-89 left el. 5+6- (bipolar) 4,8 V 70Hz 60µs; right 1+2- 5,5V 70Hz 60µs	11	36	18	Fluoxetine, Atarax 25, Cacit D3 – 1, Pentaprazole, Gaviscon
3	F	57	12	W	20	Negative contacts (IPG +): left : contact 1(80%) and 2-3-4 (6-8-6%) at 3,3mA and right : 9 (80%) - 10-11-12 (6-8-6%) at 3,3 mA; 30µs, 130 Hz= L1-2 at 3,3mA , 30µs, 130 Hz	2	32	11	Fluoxetine, Quetiapine, Prazepam
4	F	39	17	C	21	Contacts 1,2 (right STN) and 9,10 (left STN) (neg) , IPG +; 2,2V, 60 µs, 70 hz; 2,63V battery	6	30	21	Venlafaxine
5	F	43	12	W	18	Ventral contacts: 0,1 (right STN) et 8,9 (left STN) (neg) , IPG +; 1.7V, 60µs, 130 hz; battery 3.00V ; 130 Hz	7	30	1	None
6	F	27	12	C	17	Left STN: L3 (6-7 à 50-50%) = at 1,8mA, 60µs++, 130Hz. Right STN : L3 (5 à 100%) = at 1,6mA, 60µs++, 130 Hz	2	31	20	Clomipramine, lamotrigine, curacne
7	M	46	17	W	29	L2, radial, 1,7mA, 30µs, 130 Hz	1	32	10	Clomipramine, Fluoxetine, omeprazole
8	M	31	15	C	20	2,8mA, 30 µs, 130 Hz bilateral – contact levels L2, 3	2	31	13	Clomipramine, Fluoxetine, Aripiprazole, Oxazepam, Tadalafil
9	F	50	20	W	11	Active contacts 0,1 (left) et 4,5 (right); 1,8V, 60µs 130 Hz	12	36	8	None

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Partie II. Etudes expérimentales

Subject	Sex	Age	Education	OCD subtype	Disease duration	Stimulation characteristics	Stimulation duration	Y-BOCS baseline	Y-BOCS at recording	Treatment at recording
10	F	40	15	C	24	contacts 0,1 (STN right) and 4,5 (left STN) at 2,6V, 60µs, 130 Hz	9	34	20	Lexothyrox
11	F	40	12	W	25	Left STN left, vers L3, 6(0%) et 7 (40%) 1,3mA, 30µs, 130 Hz. Right STN: L2 (2- 2% , 3-45%; 4-0%) and L3 (5-3%, 6-50%; 7-0%) , at 1,3mA	4	32	14	Zoloft, sulfarlem, cozeameprazole, anafraline, larmital
12	F	47	15	C	30	Contacts eg (IPG+) left 5,6,7, - 4.1 mA, 30 µs, 130 Hz ; right 13,14,15 4.0 mA, 30 *s, 130 Hz	5	34	6	Fluoxetine, L-thyroxine.
13	F	57	18	W	20	30µs, 130 Hz : left STN (marker post-lat) :L3 (ring mode), 1,7 mA. STN right (marker medial) L3 (ring mode) , 1,7 mA	1	35	12	Fluoxetine, clomipramine, haldol, levothyrox, lexomil, melatonin, terdyferon.
14	F	34	15	C	15	L2 (ring mode) bilatateral at 1,7mA, 30µs, 130 Hz/ Vercise PC.	1	37	11	None.

Table 3 - Detailed clinical information for participants with OCD for behavior and EEG recordings.

M = male, F= female. Age is in years. Education level is in years. OCD subtype C = checking, W = washing. Disease duration is in years, before surgery. Stimulation duration is in years. Y-BOCS at baseline is before DBS implantation surgery.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Subject	Sex	Age	Education
1	F	29	20
2	F	46	20
3	M	30	18
4	F	29	12
5	M	53	12
6	F	24	12
7	F	59	12
8	M	52	15
9	F	33	15
10	F	35	17
11	M	57	17
12	F	48	17
13	F	53	18
14	F	61	15
15	F	48	17
16	F	51	18
17	M	32	15
18	M	46	15

Table 4 - Table of control participants for behavior and EEG recordings.

M = male, F= female. Age is in years. Education level is in years.

6.10.3 EEG PREPROCESSING

Participant with OCD	Session	Stimulation filter (Hz)	Additional filter (Hz)	Time sync.	Rejected channels	Rejected trials	Number of IC	Number of kept IC
1	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	152	24	22
1	on	130	65	photodiode	none	none	37	35
2	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	37	35
2	on	130	65	serial	none	none	35	33
3	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	35	33
3	on	130	65	serial	none	none	32	28
4	off	n. a.	n. a.	serial	Fp1	[91:1:102]	47	44
4	on	130	65	serial	PO3	[9, 61, 71, 124, 141, 146, 163, 168, 170, 178]	45	43
5	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	101	41	39
5	on	130	65	photodiode		151	36	34
6	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	36	34
6	on	130	65	photodiode	FC1	none	37	34

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

7	off	n. a.	n. a.	photodiode	Fp2	21, 27, 34, 53, 56, 57, 66, 78, 79, 81, 98, 103, 112, 122, 124, 135, 138, 140, 143, 153	31	27
7	on	80	40	photodiode		97, 130, 163	34	21
8	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	40	37
8	on	130	65	photodiode	none	135	38	35
9	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	31	29
9	on	130	65	photodiode	none	none	32	34
10	off	n. a.	n. a.	photodiode	FT9	none	25	23
10	on	70	35	photodiode	none	none	27	24
11	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	167	13	11
11	on	130	65	photodiode	none	none	24	22
12	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	22	20
12	on	70	35	photodiode	none	none	18	16
13	off	n. a.	n. a.	photodiode	none	none	32	31
13	on	130	65	photodiode	AF8	173	30	26
14	off	n. a.	n. a.	serial	Fp2, AF8	1, 2, 3, 4, 13, 16, 17, 20, 22, 25, 32, 33, 34, 37, 47, 48, 52, 56, 59, 77, 83, 85, 96, 97, 103, 104, 107, 109, 112, 118, 122, 126, 139, 144, 147, 148, 151, 152, 158, 166, 168, 174, 176, 178	30	29
14	on	130	65	serial	F7, Fp2	1, 6, 10, 11, 14, 22, 28, 33, 37, 38, 39, 44, 49, 54, 57, 58, 61, 62, 65, 77, 79, 82, 86, 88, 92, 99, 100, 109, 111, 116, 117, 118, 123, 124, 125, 129, 133, 138, 139, 145, 149, 154, 156, 167, 168, 171, 172, 174, 176	28	26
						Mean	32.0	29.5
						95% CI	2.8	2.9

Table 5 - EEG preprocessing parameters - Participants with OCD

Control participant	Time synchronization	Rejected channels	Rejected trials	Number of independent components	Number of components kept
1	photodiode	none	55	35	33
2	photodiode	none	none	28	26
3	photodiode	TP10	none	28	26
4	photodiode	none	91,132	39	37
5	photodiode	FT10	none	35	33
6	photodiode	F5	none	38	36
7	serial	none	91	37	34
8	photodiode	none	86,179	42	40
9	photodiode	none	57, 77, 177	39	37
10	photodiode	AF7, AF3	none	33	31

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Control participant	Time synchronization	Rejected channels	Rejected trials	Number of independent components	Number of components kept
11	photodiode	none	121	35	33
12	photodiode	none	none	37	35
13	photodiode	Pz	0	27	25
14	photodiode	Fp1, FP2, AF7, AF8	19,82,139,149,175	34	32
15	photodiode	none	none	36	34
16	photodiode	none	1,136	32	30
17	photodiode	none	63	36	35
18	photodiode	none	none	42	40
			Mean	35.2	33.2
			CI	2.0	2.0

Table 6 - EEG preprocessing parameters - Control participants

6.10.4 OFF-CTR BEHAVIORAL AND EEG COMPARISON - DETAILED RESULTS

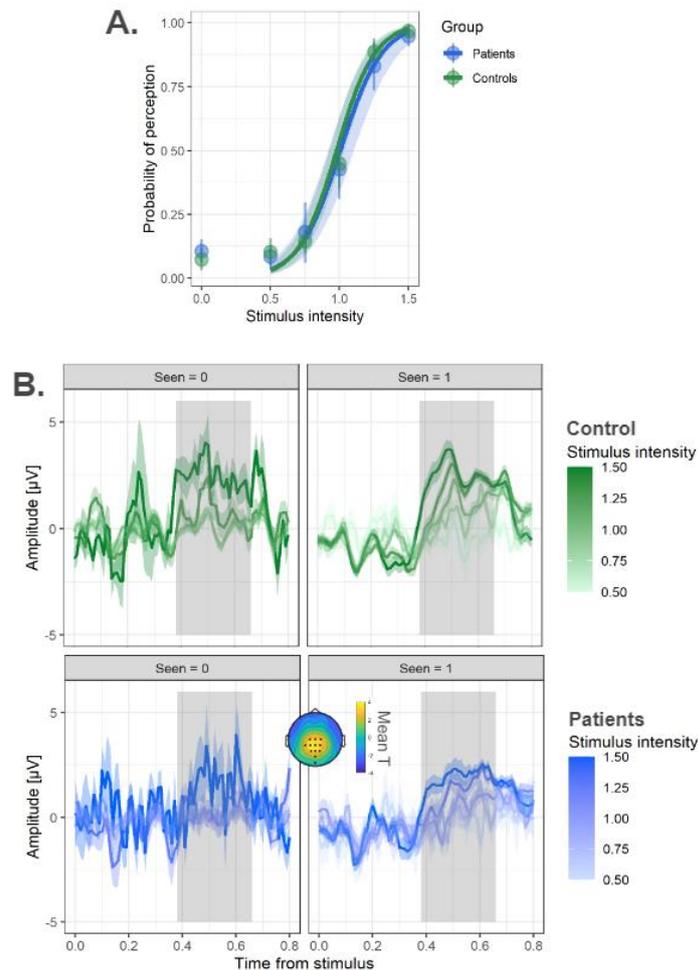


Figure 27 – (A) Detection reports with (B) evoked potentials on the cluster of interest - Participants with OCD and control participants.

The window of significant effect (response * intensity) is in gray, from 0.38 to 0.66 s after stimulus presentation. The cluster of interest consists in electrodes responding to intensity * response for more than 50 ms in a row during the time window of interest. It includes electrodes C1, C2, CP1, CP2, CP3, CPz, Cz, P1, P2, POz, and Pz. The topography represents the most significant effect during the time window, i.e. effect of intensity * response. The stars on the topography represent the cluster of interest.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

6.10.4.1 OFF-CTR DETECTION BEHAVIOR MODEL

Model equation:

$$\text{response} \sim \text{group} * \text{stimulus intensity} + \text{onset} + (\text{group} + \text{stimulus intensity} | \text{subject/run})$$

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Group (control)	-0.37	[-1.89 1.14]	1.00	0.38	Inconclusive
Intensity	6.63	[5.46 7.79]	1.00	>8000	Strong in favor H1
Group * intensity	0.56	[-0.94 2.02]	1.00	0.41	Inconclusive

Table 7 - Results of the Bayesian behavioral model of detection comparing participants with OCD to control participants.

6.10.4.2 OFF-CTR DETECTION ERP FREQUENTIST MODEL

The model is fitted separately on each timepoint. An FDR correction is applied. Electrodes are considered responsive when a parameter has a significant effect during at least 50ms in a row.

Model C equation:

$$\text{amplitude} \sim \text{intensity} * \text{response} * \text{group} + (1 | \text{subj})$$

Model parameter (Off-ctr)	Responsive electrodes
Intensity	O1, O2, Oz, P5, P7, PO3, PO4, PO7
Response	C1, C2, CP1, CP2, CPz, Cz, FCz, FT10, FT9, O1, O2, Oz, P1, P2, P8, PO4, PO7, PO8, Pz, TP10
Group	None
Intensity*response	C1, C2, CP1, CP2, CP3, CPz, Cz, FC1, FCz, FT10, FT9, Fz, O1, O2, Oz, P1, P2, P6, P8, PO3, PO4, PO7, PO8, POz, Pz, TP10
Intensity*group	FCz
Group*response	None
Intensity*group*response	Oz
Longest effect	Intensity*response on CPz (290 ms) from 0.38 to 0.66 (included)
Cluster of interest during longest effect	C1, C2, CP1, CP2, CP3, CPz, Cz, P1, P2, POz, Pz.

Table 8 - Electrodes responsive to each parameter of the detection model when comparing participants with OCD off-stimulation and control participants.

The cluster of interest consists in electrodes responding to intensity * response for more than 50 ms in a row, between 0.38 to 0.66 after stimulus presentation and surrounding most responsive electrode CPz.

We found an interaction effect between intensity * group between 0.42 and 0.46 ms after stimulus presentation on Oz, and an interaction between effect of intensity * group * response on FCz from 0.91 to 0.95 ms. However, these effects were not interpretable due to isolation in both time and space. As a consequence, we did not perform any specific bayesian analysis on these electrodes and time windows.

6.10.4.3 OFF-CTR DETECTION ERP BAYESIAN MODEL

Model equation (model E):

$$\text{mean_amplitude} \sim \text{resp_str} * \text{ses} * \text{intens_relative} + (\text{resp_str} * \text{ses} * \text{intens_relative} | \text{subj})$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Detection (seen)	-2.01	-2.67 -1.34	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Group (control)	-0.46	-0.93 0.01	1.00	1.59	Inconclusive
Stimulus intensity	0.09	-0.37 0.56	1.00	0.12	In favor of H0
Response * group	0.59	-0.33 1.48	1.00	0.48	Inconclusive
Response * intensity	2.57	1.91 3.22	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Group * intensity	0.59	-0.03 1.22	1.00	0.85	Inconclusive
Response * group * intensity	-0.20	-1.13 0.75	1.00	0.23	In favor of H0

Table 9 – Results of the Bayesian EEG model of detection comparing participants with OCD to control participants.

6.10.4.4 OFF-CTR CONFIDENCE IN DETECTION BEHAVIOR MODEL

Model equation:

$$\text{confidence} \sim \text{group} * \text{stimulus intensity} * \text{response} + \text{onset} + (\text{group} + \text{stimulus intensity} + \text{response} \mid \text{subject/run})$$

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Group (control)	0.14	[-0.82 1.10]	1.00	0.24	In favor of H0
Stimulus intensity	-0.14	-0.49 0.21	1.00	0.11	In favor of H0
Response (seen)	-4.05	-4.97 -3.11	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Group * intensity	-0.04	-0.51 0.43	1.00	0.12	In favor of H0
Group * response	Table 11	-2.09 0.35	1.00	0.65	Inconclusive
Intensity * response	3.73	3.18 4.28	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Group * intensity * response	0.90	0.14 1.65	1.00	1/0.39 = 2.56	Weak for H1

Table 10 - Detailed results of the Bayesian behavioral model of confidence comparing participants with OCD to control participants.

6.10.4.5 OFF-CTR CONFIDENCE IN DETECTION ERP FREQUENTIST MODEL

The model is fitted on correct trials only.

Model equation (model D):

$$\text{amplitude(HIT)} \sim \text{intensity} * \text{group} * \text{confidence} + (1 \mid \text{subj})$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Model parameter	Responsive electrode in Off-ctr comparison
Intensity	C1, C2, CP1, CP2, CPz, Cz, FCz, FT10, O1, O2, Oz, P1, P2, P5, P6, P7, P8, PO3, PO4, PO7, PO8, POz, Pz, TP10
Confidence	P5, PO3, PO7, PO8
Group	None
Intensity* Confidence	P5, PO3, PO8
Intensity*group	None
Group* Confidence	None
Intensity*group* Confidence	None
Longest effect	Intensity on Pz (140ms) from 0.38 to 0.51
Cluster of interest	C1, CP1, CP2, CPz, Cz, P1, P2, PO3, Pz

Table 11 - Electrodes responsive to each parameter of the confidence in detection model when comparing participants with OCD off-stimulation and control participants.

The cluster of interest consists in electrodes responding to intensity for more than 50 ms in a row, between 0.38 to 0.51 after stim presentation and surrounding most responsive electrode Pz.

6.10.4.6 OFF-CTR CONFIDENCE IN DETECTION ERP BAYESIAN MODEL

The strongest effect is of intensity on Pz from 0.38 to 0.51 (140ms). Electrodes of interest are C1, CP1, CP2, CPz, Cz, P1, P2, PO3, Pz.

Model equation (model F):

$$\text{Amplitude} \sim \text{confidence} * \text{group} * \text{intensity} + (\text{confidence} * \text{group} * \text{intensity} \mid \text{subject})$$

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Confidence (high)	0.36	-0.44 1.18	1.00	0.26	In favor of H0
Group (control)	-0.31	-1.13 0.48	1.00	0.23	In favor of H0
Intensity	0.20	-0.57 0.98	1.00	0.19	In favor of H0
Confidence * group	-0.94	-2.01 0.1	1.00	1.12	Inconclusive
Confidence * intensity	-0.70	-1.74 0.31	1.00	0.55	Inconclusive
Group * intensity	0.35	-0.65 1.41	1.00	0.28	In favor of H0
Confidence * group * intensity	1.44	0.11 2.77	1.00	2.63	Weak for H1

Table 12 - Results of the Bayesian EEG model of confidence comparing participants with OCD to control participants.

6.10.5 OFF-ON BEHAVIORAL AND EEG COMPARISON - DETAILED RESULTS

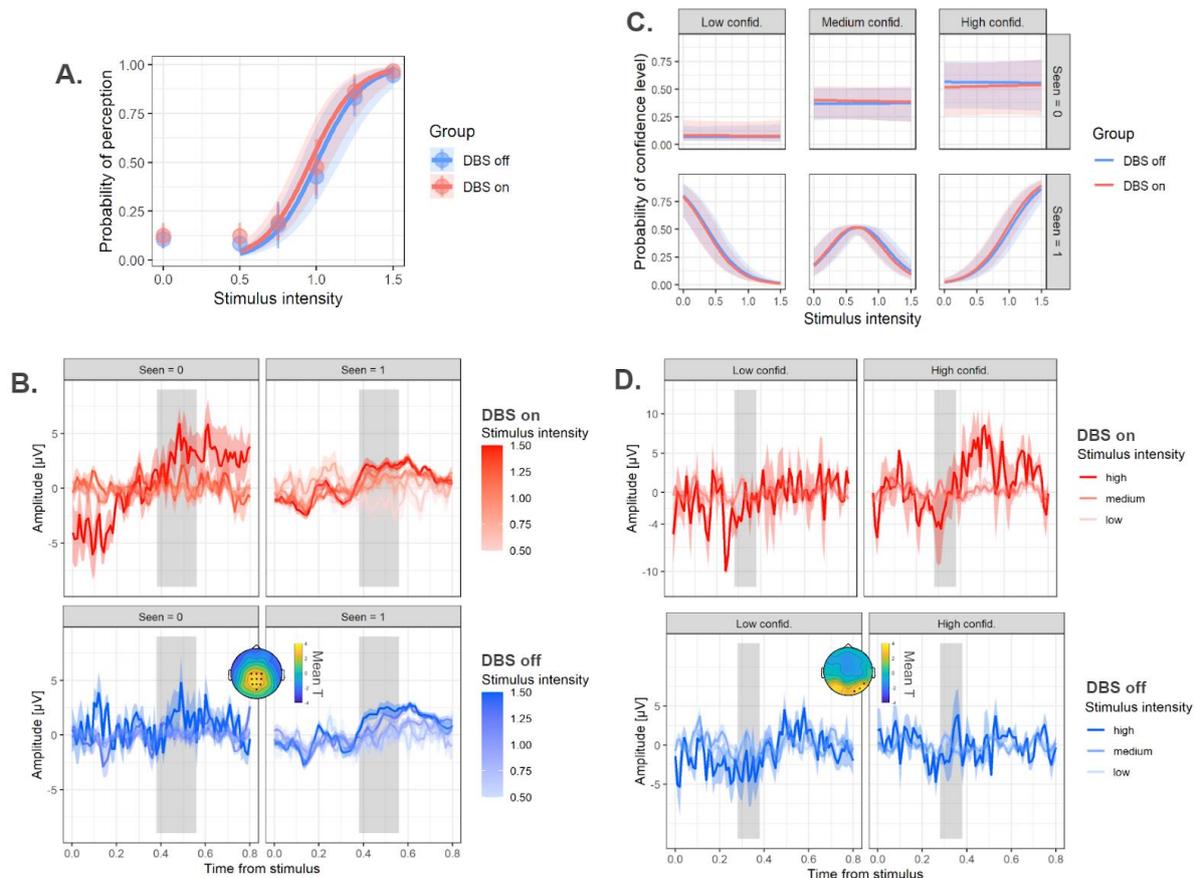


Figure 28 - Participants with OCD off-stimulation compared to on-stimulation, behavior and ERP.

A. Probability of acceptance as a function of the stimulus intensity. The dots represent the data and the curve represents the fit of the model. **B.** ERP on the cluster of interest when stimulus is seen (right) or unseen (left), depending on the stimulus intensity, with significant time window highlighted in gray, with topography of the effect during this time window. **C.** Probability of a confidence level (left: low confidence, middle: medium confidence, right : high confidence), for seen (bottom) and unseen (top) stimuli, as a function of stimulus intensity. **D.** ERP on the cluster of interest when confidence is low (left) or high (right), depending on the stimulus intensity. The time window of significant effect is in grey, with associated topography. Participants off-stimulation are in blue and on-stimulation are in red.

6.10.5.1 OFF-ON DETECTION BEHAVIOR MODEL

Model equation:

$$\text{response} \sim \text{session} * \text{intensity} + \text{onset} + (\text{session} + \text{intensity} \mid \text{subject/run})$$

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Session (on)	0.34	[-0.54 1.21]	1.00	0.25	Evidence in favor of H0
Stimulus intensity	6.72	[5.48 7.91]	1.00	> 16000	Strong evidence in favor of H1
Session * intensity	-0.04	[-0.80 0.72]	1.00	0.18	Evidence in favor of H0

Table 13 – Detailed results of the Bayesian behavioral model of detection comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

6.10.5.2 OFF-ON DETECTION ERP FREQUENTIST MODEL

The model is fitted separately on each timepoint. An FDR correction is applied. Electrodes are considered responsive when a parameter has a significant effect during at least 50ms in a row.

Model C equation:

$$\text{amplitude} \sim \text{intensity} * \text{response} * \text{group} + (1 | \text{subject})$$

Model parameter	Responsive electrode in Off-on comparison
Intensity	O1, O2 (70ms), Oz (70 ms), P7, PO3, PO4, PO7
Response	CP1, CP2, Cz, O1, O2, Oz, P1, P8, PO4 (80ms), PO7, PO8, Pz, TP10, TP9
Group	None
Intensity*response	C1, C2, CP1 (190 ms), CP2, CPz, Cz, FC1, FT9, O1, O2, Oz, P1, P2, P6, P8, PO3, PO4, PO7, PO8, POz, Pz, TP10
Intensity*group	None
Group*response	None
Intensity*group*response	None
Longest effect	Intensity*response on CP1 (190ms) from 0.38 to 0.56 ms after stimulus presentation
Cluster of interest during longest effect	C1, C2, CP1, CP2, CPz, Cz, P1, P2, POz, Pz

Table 14 - Electrodes responsive to each parameter of the detection model when comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation.

The cluster of interest consists in electrodes responding to intensity * response for more than 50 ms in a row, between 0.38 to 0.56 after stim presentation and surrounding most responsive electrode CP1.

6.10.5.3 OFF-ON DETECTION ERP BAYESIAN MODEL

Model equation (model E):

$$\text{amplitude} \sim \text{response} * \text{session} * \text{intensity} + (\text{response} * \text{session} * \text{intensity} | \text{subject})$$

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Response (seen)	-2.24	-3.18 -1.29	1.00	>16000	Strong in favor of H1
Session (on)	-0.78	-1.51 -0.05	1.00	1.39	Weak for H1
Stimulus intensity	-0.03	-0.71 0.63	1.00	0.15	In favor of H0
Response * session	0.89	-0.33 2.08	1.00	0.70	Inconclusive
Response * intensity	2.65	1.66 3.61	1.00	>16000	Strong in favor of H1
Session * intensity	0.81	-0.13 1.77	1.00	0.81	Weak for H0
Response * session * intensity	-0.69	-1.87 0.51	1.00	0.49	Inconclusive

Table 15 – Results of the Bayesian EEG model of detection comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.

6.10.5.4 OFF-ON CONFIDENCE IN DETECTION BEHAVIOR MODEL

Model equation:

$$\text{confidence} \sim \text{session} * \text{intensity} * \text{response} + \text{onset} + (\text{session} + \text{intensity} + \text{response} | \text{subject/run})$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Session (on)	-0.20	-0.77 0.37	1.00	1.16	Inconclusive
Stimulus intensity	-0.02	-0.45 0.42	1.00	0.03	In favor of H0
Response (seen)	-3.99	-5.18 -2.75	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Intensity * response	3.76	3.22 4.30	1.00	> 16000	Strong in favor of H1
Session * response	0.26	-0.49 1.02	1.00	0.25	In favor of H0
Session * intensity	0.08	-0.38 0.54	1.00	0.12	In favor of H0
Session * intensity * response	0.06	-0.68 0.80	1.00	0.18	In favor of H0

Table 16 – Detailed results of the Bayesian model of confidence in detection reports comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.

6.10.5.5 OFF-ON CONFIDENCE IN DETECTION ERP FREQUENTIST MODEL

Model equation (model D):

$$\text{amplitude(HIT)} \sim \text{intensity} * \text{confidence} * \text{group} + (1 | \text{subject})$$

Model parameter	Responsive electrodes when comparing Off-on
Intensity	CP1, CP2 (90ms), CPz, Cz, O1 (90ms), O2, Oz, P2, P5, P6, P7, P8, PO3 (90ms), PO4, PO7 (90ms), PO8, POz, Pz, TP10, TP9
Confidence	PO3 (90ms), PO8 (110ms)
Group	None Table 17
Intensity* Confidence	PO3 (80 ms), PO8
Intensity*group	None
Group* Confidence	None
Intensity*group* Confidence	None
Longest effect	Confidence effect on PO8, 110 ms from 0.28 to 0.38
Electrode of interest	PO8 only is responsible to confidence (PO3 is also responding to confidence but separated in space, and for 50 ms only)

Table 17 - Electrodes responsive to each parameter of the confidence model when comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation

The only electrode of interest, i.e. electrode responding to confidence for more than 50 ms in a row, between 0.28 to 0.38 after stim presentation and surrounding most responsive electrode PO8, is PO8.

6.10.5.6 OFF-ON CONFIDENCE IN DETECTION ERP BAYESIAN MODEL

The strongest effect is of confidence on PO8 from 0.28 to 0.38 (110 ms). Electrode of interest is PO8.

Model equation (model F):

$$\text{amplitude} \sim \text{confidence} * \text{session} * \text{intensity} + (\text{confidence} * \text{session} * \text{intensity} | \text{subject})$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Effect	Estimate	CI	Rhat	BF	Evidence
Confidence (high)	0.06	-1.36 1.5	1.00	0.31	Inconclusive
Session (on)	-0.40	-1.86 1.06	1.00	1/ 2.72 =0.37	Inconclusive
Intensity	-1.88	-3.64 0.04	1.00	1/ 0.37 =2.70	Inconclusive
Confidence * session	0.43	-1.32 2.14	1.00	1/ 2.21 =0.45	Inconclusive
Confidence * intensity	0.64	-1.06 2.31	1.00	1/1.99 = 0.50	Inconclusive
Session * intensity	-0.22	-2.24 1.82	1.00	1/ 2.14 =0.47	Inconclusive
Confidence * session * intensity	-0.15	-2.4 2.08	1.00	1/2.02 = 0.49	Inconclusive

Table 18 - Results of the Bayesian EEG model of confidence comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation.

ETUDE 3 – DECISION MULTI-ATTRIBUTS – POTENTIELS DE CHAMPS LOCAUX DU NST

Titre (traduction) : L'activité thêta subthalamique (5-10 Hz) est associée à l'évaluation multi-attributs et aux processus de résultat

Résumé (traduction) :

Pourquoi choisissons-nous ce plat principal plutôt qu'un autre lorsque nous sommes au restaurant ? Chaque jour, nous prenons ce type de décision, appelée choix économique, selon la valeur que nous attribuons à chaque option disponible en fonction de différents critères pondérés, modulés par des états internes tels que notre humeur. Chaque décision est associée à une estimation subjective de la qualité de la décision, un processus métacognitif permettant de former un rapport de confiance. Les mécanismes sous-jacents à l'évaluation des choix et aux rapports de confiance associés ont été étudiés dans de nombreuses études animales et humaines, tant au niveau cortical que plus récemment au niveau sous-cortical. Les preuves ont mis en évidence le rôle du noyau sous-thalamique (NST), une petite structure sous-corticale, dans la prise de décision basée sur la valeur. Dans cette étude, nous avons utilisé un ensemble de données rares de potentiels de champs locaux enregistrés chez 10 participants atteints de trouble obsessionnel-compulsif pour mieux comprendre comment l'activité de la partie antéromédiale du NST, associée aux circuits limbiques-associatifs, est liée aux processus sous-jacents à la prise de décision basée sur l'évaluation de plusieurs attributs, les rapports de confiance et les états d'humeur. Les participants ont effectué une tâche de choix dans laquelle ils ont accepté ou rejeté un défi en fonction des gains et des pertes en jeu, ainsi que de la difficulté associée à l'action à venir. Nous montrons que les oscillations thêta dans le NSTam sont associées aux attributs du choix (gain, perte et difficulté), ainsi qu'à l'humeur associée ; cependant, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'activité et les rapports de confiance. Notre étude suggère que le NSTam joue un rôle dans l'encodage des attributs lors de la prise de décision basée sur la valeur.

Contributions personnelles à l'étude :

- recrutement des sujets sains ;
- collecte des données LFP, eye-tracking et comportement ;
- suivi de la conformité éthique pour les patients et participation aux réunions de monitoring selon le CPP ;
- analyse comportementale ;
- interprétation des résultats ;
- rédaction de l'article.

Statut : en préparation. La liste et l'ordre des auteurs sont susceptibles d'être mis à jour dans les futures versions du manuscrit, en fonction des modifications dans l'analyse. Ce document est une version préliminaire écrite pour le manuscrit de thèse de A. Kist.

7 SUBTHALAMIC THETA (5-10 Hz) ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH MULTI-ATTRIBUTE VALUATION AND OUTCOME PROCESSES

Authors: Audrey Kist^{*1,2}, Margaux Pourady^{*2}, Elodie Blouzard², Stephan Chabardès^{2, 3,4}, Nathan Faivre¹, Mircea Polosan^{**2,5}, Julien Bastin^{**2}

** and ** contributed equally.*

Affiliations:

¹ Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, F-38000 Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, Clinatec, 38000, Grenoble, France

⁴ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, Department of Neurosurgery, 38000, Grenoble, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

Keywords: local field potentials; obsessive compulsive disorder; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; multi-attribute choice; decision-making; mood; confidence.

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; LFP = local field potentials; STN = subthalamic nucleus; amSTN = antero-medial subthalamic nucleus; OCD = obsessive compulsive disorder; PD = Parkinson's Disease.

7.1 ABSTRACT

Why do we choose this main course instead of another when we are in a restaurant? EverydayEveryday, we take this type of decision, known as an economic choice, based on the value we attribute to each available option depending on different weighted criteria, modulated by internal states such as our mood. Each decision is associated with a subjective estimate of the quality of the decision, a metacognitive process allowing to form a confidence report. Moreover, our affective state can influence our decisions. The mechanisms underlying multi-attribute decisions have been studied both at cortical level and more recently at subcortical level, and evidence has highlighted the role of the subthalamic nucleus (STN). In this study, we used a rare local field potentials (LFP) dataset recorded in 10 participants with obsessive-compulsive disorder to better understand how the activity of the anteromedial part of the STN, associated to limbic-associative circuits, is related to the processes underlying decision-making based on multi-attributes valuation, confidence reports and mood states. The participants performed a choice task in which they either accepted or rejected a challenge according to the gains and losses at stake, as well as the associated difficulty of the upcoming action. We show that theta oscillations in the amSTN are associated with choice attributes (gain, loss and difficulty), as well as with associated mood; however, we found no correlation of the activity with confidence reports. Our study suggests that the amSTN plays a role in the encoding of attributes during value-based decision making.

7.2 INTRODUCTION

In everyday life, people have to make decisions of varying importance. Indeed, each option is made up of different attributes to which values are assigned. For example, when a person has to make a choice between two apartments, he or she will first assign a value to each of the various attributes considered, such as number of bedrooms, surface area, location, etc. These attributes are then grouped together to estimate a more abstract value signal for each apartment, and these abstract signals are finally compared to maximize the value of each of them. This type of goal-oriented decision is considered an economic choice, based on the valuation of available options (P. Glimcher, 2014; Kahneman & Tversky, 1979; Von Neumann & Morgenstern, 1944). These choices are also known as multi-attribute choices. The valuation and comparison of the positive consequences associated to options relies on the so-called “reward circuit” including the anterior cingulate cortex, ventral striatum, ventral pallidum as well as dopaminergic neurons (Haber & Knutson, 2010b; Rangel et al., 2008), and the valuation of negative consequences on a similar but segregated system including the insula and amygdala (Berntson et al., 2011; Clark et al., 2008, 2014; Palminteri et al., 2012; Tom et al., 2007; Von Siebenthal et al., 2016), and serotonergic neurons (Cohen et al., 2015). Moreover, choices are accompanied by confidence judgement reflecting the subjective probability of making the right decision (Lebreton et al., 2018). Decisions are influenced by factors called value modulators, such as visual attention (Fisher, 2017; S. M. Smith & Krajbich, 2019), or the affective state (Cecchi et al., 2022; Vinckier et al., 2018).

In this study, we focus on a region that only recently appeared on the reward circuitry map: the subthalamic nucleus (STN). Previous animal studies in rat models have shown the importance of the STN in the reward circuit and motivation (Breyse et al., 2021; Rouaud et al., 2010; Y. Vachez et al., 2020). Moreover, studies in the non-human primate have also shown the involvement of the STN in the valuation of choice rewards, underlining his contribution in decision making process. In a study with single-neuron recordings, Espinosa-Parrilla and colleagues have shown that NST neurons activity of two monkeys reflects the encoding and anticipation of value (Espinosa-Parrilla et al., 2013). However, it was challenging in this task to distinguish what was related to reward from what was related to motor action. Later (Espinosa-Parrilla et al., 2015), the same team examined how the neuronal activity is influenced by rewards that are preferred (juice) by the animals compared to less preferred rewards (water). The results show that the expected reward affects motivation, and therefore choice behavior, with the animal responding more quickly after juice reception compared to water. More recently, Nougaret and colleagues recorded the activity of neurons in the STN of two behaving monkeys while they performed a visuomotor task (Nougaret et al., 2022). The results showed the existence of effort-activated neurons and reward-modulated neurons, the latter integrating motivational subjective value of the choice.

Clinical studies in individual with Parkinson’s disease also points toward a role of the STN in the decision-making circuit. In 2016, Herz and colleagues showed that the decision threshold in humans was modulated by low-frequency activity in the STN, in the case of perceptual decision (Herz et al., 2016). Conversely, to investigate multi-attribute decision, Zénon and colleagues proposed a choice task based on effort and the value of a promised reward if a challenge was accepted (Zénon et al., 2016). The behavioral results show that the probability of challenge acceptance increases with the value of the reward and decreases with the level of effort required.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Furthermore, local field potentials recordings in the STN showed that 1-10 Hz STN oscillations was positively associated with monetary gains at stake and negatively with the level of effort required to obtain the monetary gains. Later, Duprez and colleagues showed an increase in theta power during conflict resolution in a motivated visuo-motor task (Duprez et al., 2019). The authors draw attention to the fact that the STN is involved in how reward information can influence computation during conflict resolution. Moreover, STN-DBS restores the cost-benefit tradeoff in tasks involving a physical effort (Atkinson-Clement et al., 2019). Finally, Manssuer and colleagues showed that the oscillations of the STN are also related to rewards as well as losses processing in monetary incentivized tasks (Manssuer et al., 2023). All these studies indicate that the STN is involved in the circuit of the valuation of gain, loss and cost of decisions valuation. Additionally, several recent studies have also highlighted the role of the STN in affective control (Castrioto et al., 2014; Péron, 2011; Polosan et al., 2019; Weintraub & Zaghoul, 2013) which may influence decisions. However, most of the studies were performed in individuals with motor pathologies, these measurements are targeting the motor territory of the STN, i.e. the dorsal part of the nucleus, which may be less relevant in decision-making than the territories known to be involved in associative and limbic functional circuits. Moreover, in these patients, there is a bias of the dopaminergic circuit involved in the reward system and deficient in PD.

Here we take the opportunity of a clinical trial of Deep Brain Stimulation (DBS) of the STN in Obsessive Compulsive Disorder (OCD) to investigate further the role of the cognitive and limbic territories of the STN in perceptual and confidence reports. Deep Brain Stimulation consists in inserting permanent electrodes to apply a chronic high frequency current to stimulate a subcortical target and its network. Based on the available clinical evidence, the recommended target for the treatment of OCD is the anteromedial territory of the STN (Hamani et al., 2014b). DBS implantation surgery gives a unique opportunity to access direct human recordings of the stimulation target during the postoperative hospital stay, when the electrodes leads are still externalized. Obsessive-compulsive disorder is a psychiatric disease that is characterized by obsessions (unwanted thoughts, persistent doubts) and compulsive actions or thoughts (checking, washing, ordering, prayers), usually both (Abramowitz et al., 2009b). A cognitive model of the pathology posits that the compulsive behavior may be a consequence of a deficit in decision-making. Indeed, studies show abnormalities in the risk-related behavior and in the perception and processing of rewards (George et al., 2019; Vaghi et al., 2019; Zwosta et al., 2018).

In this study, we contribute to characterize the activity of the cognitive-limbic territories of the STN during decision processes, especially in the valuation process of monetary attributes (gain or loss), difficulty, and associated confidence and mood reports, in individual with OCD. We acquired data from 10 OCD patients undergoing amSTN DBS surgery during a multi-attribute decision task (Cecchi et al., 2022). We show that the amSTN theta activity was associated with the choice's monetary attributes (gain, loss) and also with post-decision processes (namely the outcome magnitude and mood fluctuations).

7.3 Materials and methods

7.3.1 PARTICIPANTS

We recruited 10 individuals who met DSM-IV criteria for severe, disabling OCD (8 females, mean age $33.8 \text{ years} \pm 9.9$; mean disease duration $20.4 \text{ years} \pm 6.3$) and agreed to participate in a clinical trial on DBS at the Grenoble Alpes University hospital, $n=9$; and at the Nice University Hospital Center, $n=1$ (see SI Table 19). The present work is independent of the clinical trial, and none of its pre-specified primary outcomes is mentioned in the present manuscript. As part of the clinical trial, participants were implanted with bilateral 8-lead directional electrodes (Boston Scientific, Marlborough, USA) in the anteromedial part of the STN. The research protocol was approved by the Ethics Committee CPP Sud-Est V (protocol N° ID/RCB: 2011-A00083-38) and all participants provided written informed consent prior to the study. The sample size was based on the available cohort of patients with OCD in the STN DBS clinical trial at Grenoble and Nice University Hospitals.

Data exclusion criteria: after checking that the subjects had performed the choice task correctly, we excluded one participant because none of the three offer attributes (prospect of gain, prospect of loss and difficulty of the challenge) were considered by this participant. The analyses reported were therefore performed on the 9 remaining participants.

Participants were recorded during hospitalisation at Grenoble University Hospital ($n=9$) and Nice University Hospital ($n=1$), both one day pre-operatively to familiarise them with the behavioural task, and a maximum of five days post-operatively after electrode implantation for the LFP data collection, before connection to the subcutaneous stimulator. Recordings were carried out in the patients' rooms in the neurosurgery department in the days following implantation. Presentation of the task and acquisition of behavioural data were performed on a computer using custom Matlab scripts implementing the PsychToolBox libraries (Brainard, 1997). All participant responses were done with a Logitech F310S gamepad using both hands. The computer presenting the behavioural task was placed in front of the patient, with the latter sitting in bed or in an armchair, while subcortical activity was recorded via an amplifier connected to a second computer. In addition, all the participants underwent preoperative T1 MRI and post-operative CT scans, which were used for the anatomical reconstruction of the electrodes position in the STN.

The task was directly inspired from a neuroimaging study (Vinckier et al., 2018) and has already been used in another invasive electrophysiological study on participants with epilepsy (Cecchi et al., 2022). Subjects completed 3 to 5 blocks of the experiment, consisting of 64 trials each, for a total of 192 to 320 trials. Each trial included three sub-parts: a choice task, a confidence rating task and a cognitive challenge with monetary feedback. In 25% of the trials, there was an additional mood rating task (Figure 29). The participant was told to maximize the monetary gains and minimize the monetary losses, considering all the parameters of the choice. In order to isolate the metacognitive process used to form the confidence report from the first-level process of realizing the cognitive challenge, we created two conditions of the choice. In the agent condition, the participant performed the cognitive challenge themselves, whereas in the non-agent condition, the ball was automatically stopped by a computer action. As a consequence, the metacognitive

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

judgement in the agent condition was an anticipative performance self-evaluation, whereas confidence judgement in the non-agent condition was a subjective evaluation of the probability of the computer's success. All the details of the different steps (choice, confidence rating, cognitive challenge, feedback, mood rating) as well as the training and calibration phases are given in the SI.

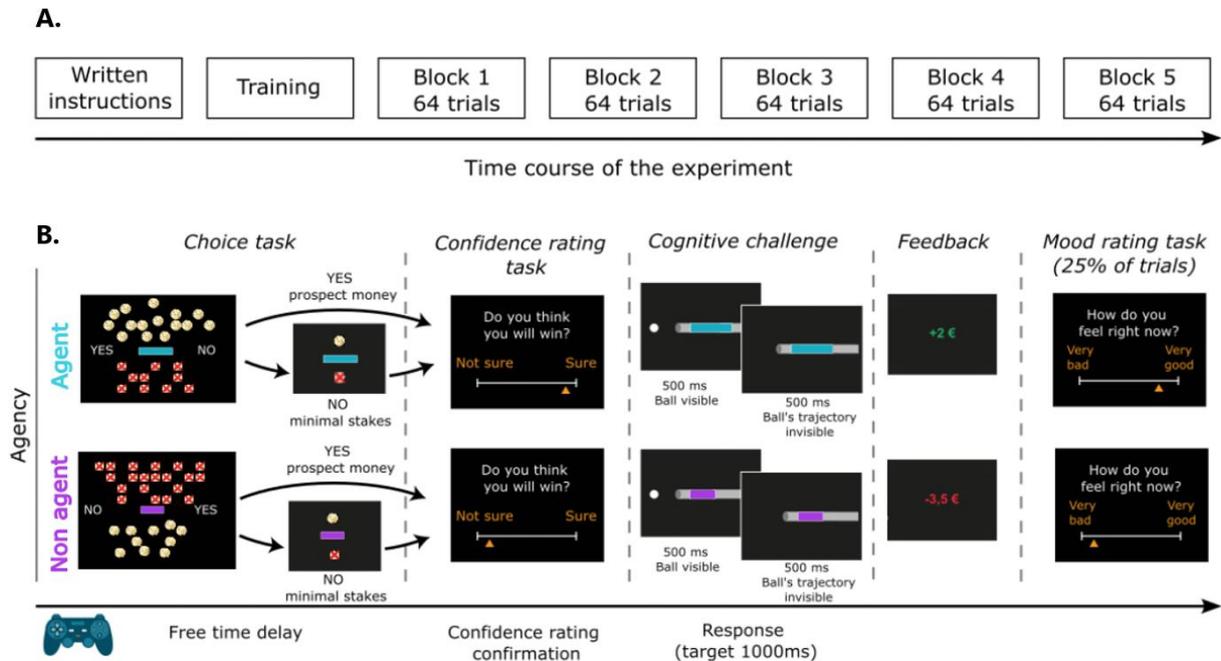


Figure 29 - Multi-attribute task and procedure.

A. Procedure. After presentation of written instruction, the participant gets trained and the difficulty level is calibrated. Then, the task blocks are launched. Each participant takes 3 to 5 blocks of 64 trials each. **B. Trial structure.** The trial starts with the presentation of the challenge. Participants had to decide whether to accept or reject a given challenge by considering gain prospects (represented by a bunch of regular 10-cent coins), loss prospects (crossed out 10-cent coins), and difficulty (inversely proportional to the size of the bar in the middle of the screen). The color of the bar represents the agentivity condition of the challenge: in the trials with the blue target, the participant was in charge of stopping the ball. In the trials with the purple target, the computer would stop the ball automatically. The participant is then prompted to report their confidence level in winning the challenge, corresponding either to a prospective confidence judgement in agent condition, or a probability estimation that the computer will win in non-agent condition. Then, depending on the agentivity condition, the participant, or the computer, performs the challenge. After the challenge, the participant receives a monetary feedback: if they are successful, they receive an amount of money depending on whether they accepted the initial stake or not (if yes: amount of the gain prospect; if no: only 10 cts). If they fail, they lose an amount of money accordingly. After the monetary feedback and in 25% of the trials, the participant reports their instant mood rating using a continuous scale.

7.3.2 BEHAVIOURAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed with Matlab Statistical Toolbox (Matlab R2020b, The MathWorks, Inc, USA). For each subject, we fitted logistic or linear regressions of gain, loss and difficulty on the parameter of interest: challenge acceptance, confidence report or mood report, using the fitglm function. In order to compare mood and confidence between subjects, we z-scored mood and confidence ratings within each participant-

Eq. 7 – Choice logistic regression on gain, loss and difficulty

$$\text{acceptance} \sim G + L + D$$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Eq. 8 – Confidence linear regression on gain, loss and difficulty

$$z\text{-confidence} \sim G + L + D$$

Eq. 9 – Mood linear regression on gain, loss and difficulty

$$z\text{-mood} \sim G + L + D$$

For the three dimensions (gain, loss and difficulty), the estimated value of the mean of each participant's coefficients ($\beta_g, \beta_l, \beta_d$) \pm standard error is reported. To test whether the group of participants took the parameter into account, we used two-tailed, one-sample T-tests of individuals' $\beta_g, \beta_l, \beta_d$ against 0. We compared $\beta_g, \beta_l, \beta_d$ between agent and non-agent conditions using paired T-tests to rule out the effect of agentivity.

7.3.1 ELECTRODES RECONSTRUCTION

We used the Lead-DBS image reconstruction Matlab toolkit (A. Horn et al., 2019; A. Horn & Kühn, 2015) to coregister preoperative MRI with post-operative CT scans. For each patient, we used advanced normalization tools ANTs (B. Avants et al., s. d., 2009; B. B. Avants et al., 2011) to co-register preoperative T1-weighted 3D images with postoperative CT, including a correction for brainshift during surgery using the the default option 'coarse mask' (Schönecker et al., 2009). Then, based on the preoperative volumes, we used the non-linear segmentation method (Ashburner & Friston, 2005) of the Statistical Parametric Mapping SPM12 (Friston, 2007; Functional Imaging Laboratory, s. d.) to compute a multispectral normalization in the asymmetric nonlinear space ICBM 2009b (Fonov et al., 2009). Then, the PaCER method was applied to automatically reconstruct the DBS electrodes and their directional contacts (Husch et al., 2018). To determine the location of each electrode contact relative to STN subdivisions, we segmented the reconstructed images using the DISTAL atlas (Ewert et al., 2018). Finally, we reconstructed the position of all 9 pairs of electrodes in Figure 32.

7.3.1 LFP ACQUISITION

STN LFP were recorded from both hemispheres through the bilateral 8-lead directional Vercise™ electrodes (Boston Scientific, Marlborough, USA) connected to an electrode lead adaptor (Boston Scientific). The signal was collected with either a Micromed amplifier (Treviso, Italy) (n=6) or a TMSI-SAGA 32+ amplifier (n=4) with a sampling frequency of 2048 Hz. Events were synchronized through digital triggers sent through a serial cable between the LFP acquisition system and the computer used for the task.

7.3.2 LFP SIGNAL PREPROCESSING AND ANALYSIS

We first imported the LFP dataset and checked the time synchronization with the behavioral data. Then, we epoched the dataset from -6 to + 6 seconds before and after each event of interest, resulting in 12 seconds-long epochs. This length was chosen to avoid edge artifacts associated with wavelet convolution. The events of interest were defined as: (1) presentation of the challenge screen with gain, loss, difficulty, (2) participant's choice with a button-press, (3) presentation of confidence report question, (4), participant's confidence report, (5) presentation of monetary feedback, (6) presentation of mood report question, (7) participant's mood report. All epochs were visually inspected and those with excessive noise or artefacts were manually excluded. In order to facilitate

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

the manipulation of the files, we down-sampled all epochs to 512 Hz as the frequency bands of interest were well below this range. There was no additional frequency filtering.

Each electrode consisted in 8 contacts arranged on 4 layers, among which the 2 intermediate layers had 3 directional contacts each. We first averaged the measure on each directional layer in order to get a single virtual contact. Then, we calculated the voltage difference between each adjacent contact, resulting in three bipolar channels for each hemisphere (n=3 recording sites per hemisphere).

7.3.3 LFP SIGNAL ANALYSIS

For the signal analysis, we used epochs of 4 seconds before or after the event of interest. We performed the time-frequency analysis using the Matlab Toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Similarly to other studies (Duprez et al., 2019), we chose to consider each channel as independent, ignoring the intra-subject correlation across trials, and the correlation between electrodes for each subject, consistently with the literature, in order to increase the statistical power. We calculated time-frequency representations of power using a multi-taper approach in order to get a better control of time and frequency smoothing. For each recording site, we then extracted the power within the theta frequency band (4-12 Hz) since previous studies showed that neural activity within this frequency band was modulated during decision-making processes (Cavanagh et al., 2011; Duprez et al., 2019; Herz et al., 2016; Rosa et al., 2013; Zavala et al., 2017; Zénon et al., 2016). We performed linear regressions of the theta power on the parameter of interest: gain, loss, difficulty, z-scored confidence, z-scored mood, or monetary feedback, for each timepoint and each channel separately, for a given event of interest. Then, we extracted the slope of the regression for each timepoint and each channel. Significance was tested separately on all channels using two-tailed one-sample T-tests on the regression estimates. We did not correct for multiple comparisons between time points at this stage. Effects were considered significant when the p-value was <0.05. To further explore the localization of the oscillatory activity, we quantified the number of channels that reacted significantly to one or a combination of several choice attributes and represented this information as Venn diagrams.

7.4 RESULTS

7.4.1 CHOICE BEHAVIOR

We first tested whether subjects performed the choice task correctly by checking that the three dimensions of the offer (gain, loss, difficulty) were properly integrated into patients' choices of accepting or rejecting the offer (Figure 30). In agent condition, the acceptance rate significantly increased with gain ($\beta_g = 0.07 \pm 0.03$, $t[8] = 6.28$, $p < 0.001$) and significantly decreased with loss ($\beta_l = -0.05 \pm 0.03$, $t[8] = -6.28$, $p < 0.001$); however there was only a trend effect of the difficulty ($\beta_d = -0.03 \pm 0.04$, $t[8] = -1.94$, $p=0,09$). In the non-agent condition, the acceptance rate significantly increased with gain ($\beta_g = 0.06 \pm 0.03$, $t[8] = 6.66$, $p < 0.001$) and significantly decreased with loss ($\beta_l = -0.05 \pm 0.03$, $t[8] = -4.82$, $p = 0.001$). However, the effect of the difficulty was not significant ($\beta_d = -0.01 \pm 0.04$, $t[8] = -0.96$, $p=0,36$). For the three attributes, we found no difference between agent and non-agent conditions, be it for gain ($t[8] = 0.36$, $p=0.73$), loss ($t[8]$

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

= -1.55, $p=0.16$), or difficulty ($t[8] = 1.71$, $p=0.13$). As a consequence, we decided to merge both conditions to better observe the effect of the three dimensions on choice acceptance. Overall, we found that the probability of acceptance significantly increased with gain ($\beta_g = 0.06 \pm 0.03$, $t[8] = 6.71$, $p < 0.001$) and significantly decreased with loss ($\beta_l = -0.05 \pm 0.03$, $t[8] = -5.77$, $p < 0.001$). We did not observe any significant effect of the challenge difficulty on choices ($\beta_d = -0.02 \pm 0.04$, $t[8] = -1.52$, $p=0.17$).

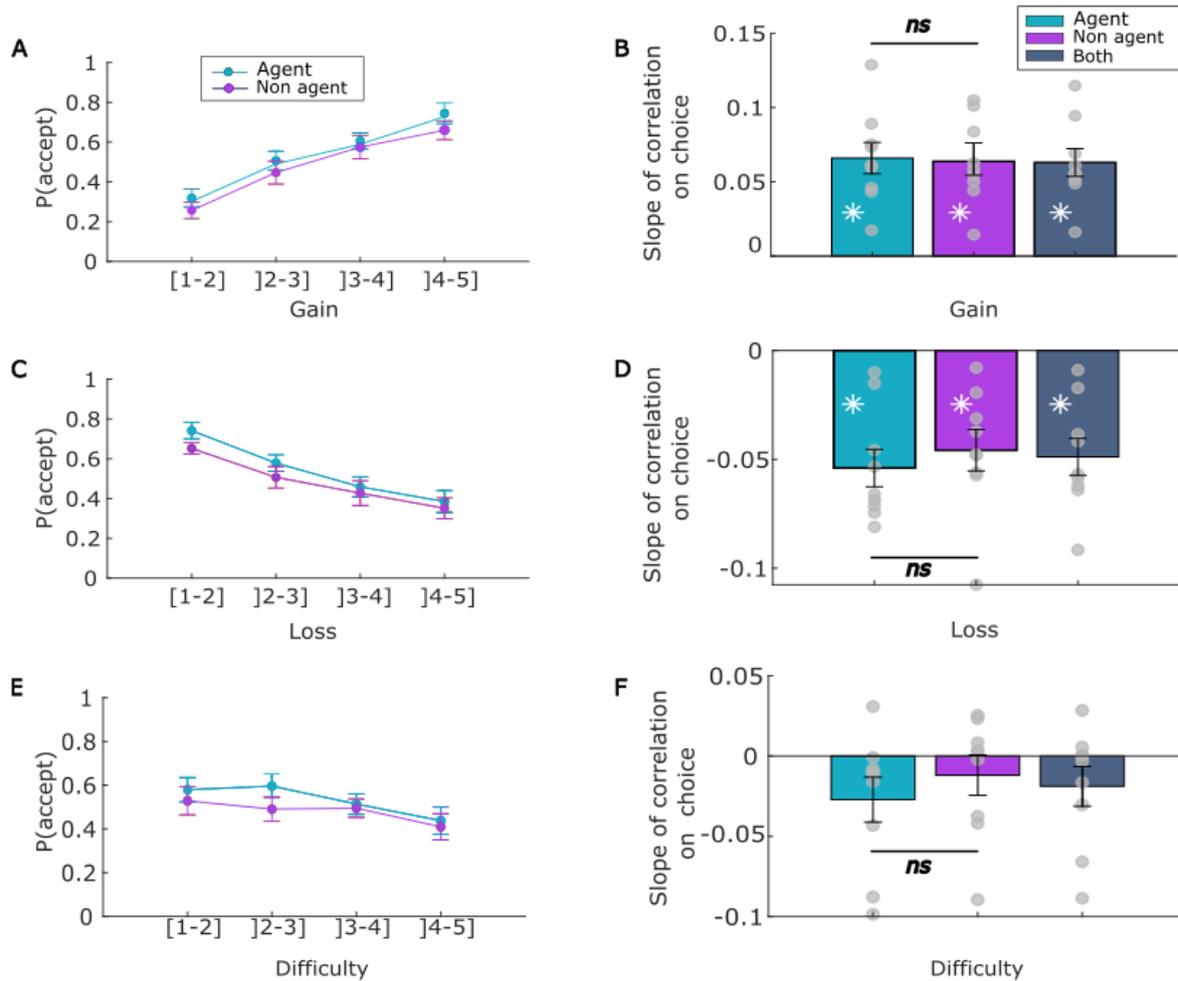


Figure 30 - Choice behavior analysis

Left panels (A, C, E) : acceptance probability plotted as a function of gain prospect (€) (A), loss (€) (C) or challenge difficulty (E). Each dot corresponds to data averaged across subjects and error bars represent inter-subject SEM ($n=9$). Right panels show the average across subjects of the regression estimates between choice and the magnitude of gains (B), losses (D) or challenge difficulty (F) plotted separately for the agent or non-agent conditions. Each dot represents the regression estimate from an individual patient. Error bars represent inter-subject SEM ($n=9$). White stars in the bars indicate significance ($p<0.05$) using two-sided, one-sample Student's t-test. The "ns" represent the absence of significant differences between agent and non-agent conditions (two-sided paired Student's t-tests).

7.4.2 PROSPECTIVE CONFIDENCE REPORTS

We next performed the same analyses to observe how confidence reports evolve as a function of gain, loss, difficulty and agentivity (Figure 31). In the agent condition, gain had a significant positive effect on confidence ($\beta_g = 0.09 \pm 0.08$, $t[8] = 3.35$, $p=0.01$). Conversely, we did not find any significant association with the magnitude of losses ($\beta_l = -0.13 \pm 0.20$, $t[8] = -1.91$, $p=0.09$) or

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

with the challenge difficulty ($\beta_d = -0.32 \pm 0.78$, $t[8] = -1.23$, $p=0.25$). In the non-agent condition, we found no significant effect of the gain ($\beta_g = 0.12 \pm 0.21$, $t[8] = 1.76$, $p=0.12$) nor difficulty ($\beta_a = -0.28 \pm 0.64$, $t[8] = -1.29$, $p=0.23$) on confidence, however we found that confidence decreased significantly with the loss prospect ($\beta_l = -0.17 \pm 0.15$, $t[8] = -3.3944$, $p<0.01$). For the three dimensions, we found no significant difference between agent and non-agent on the regression estimate of confidence on gain ($t[8] = -0.47$, $p=0.66$), loss ($t[8] = 0.53$, and $p=0.61$) and difficulty ($t[8] = -0.71$, and $p=0.50$). As a consequence, we pooled agent and non-agent trials as we did for the choice analysis. Results performed across all trials shows that confidence judgement significantly increase with gain ($\beta_g = 0.11 \pm 0.11$, $t[8] = 2.80$, $p=0.02$) and significantly decreased with loss ($\beta_l = -0.15 \pm 0.14$, $t[8] = -3.12$, $p=0.01$). The negative regression coefficient on the difficulty was not significant ($\beta_{diff} = -0.30 \pm 0.71$, $t[8] = -1.26$, $p=0.24$).

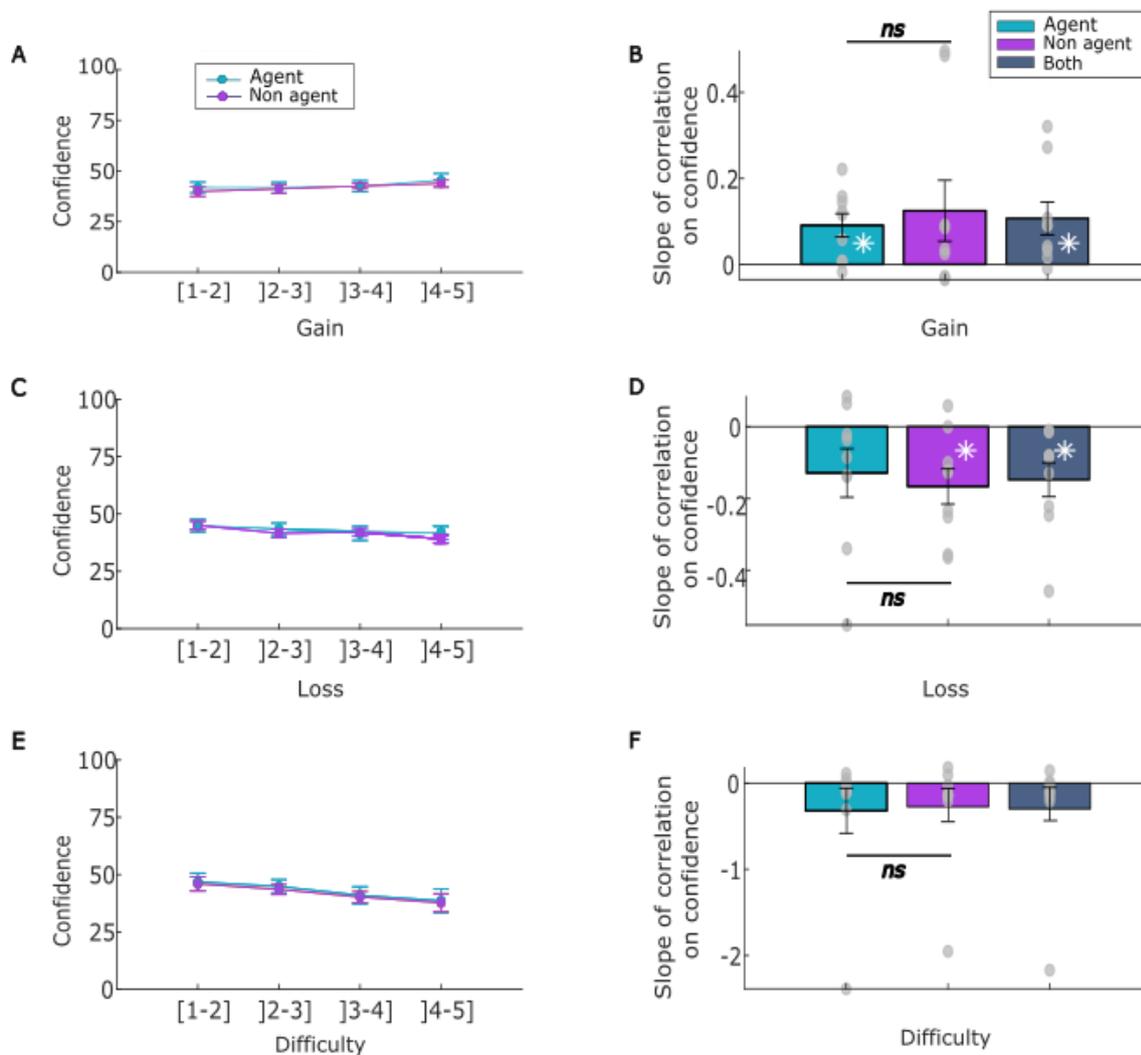


Figure 31 - Confidence reports analysis

Left panels (A, C, E): Mean confidence as a function of gain prospect (€) (A), loss (€) (C) or challenge difficulty (E). Each dot corresponds to data averaged across subjects and error bars represent inter-subject SEM ($n=9$). Right panels show the average across subjects of the regression estimates between confidence and the magnitude of gains (B), losses (D) or challenge difficulty (F) plotted separately for the agent or non-agent conditions. Each dot represents the regression estimate from an individual patient. Error bars represent inter-subject SEM ($n=9$). White stars in the bars indicate significance ($p<0.05$) using two-sided, one-sample

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Student's t-test. The “ns” represent the absence of significant differences between agent and non-agent conditions (two-sided paired Student's t-tests).

7.4.3 ELECTROPHYSIOLOGICAL RESULTS

Our data-set included a total of 54 recordings sites from the subthalamic nucleus recorded from nine patients (9 patients \times 2 hemispheres \times 3 contact-pairs; bipolar montage reference frame was used to improve the anatomical specificity). The reconstructed anatomical localization of the depth electrode contacts (Figure 32) confirmed that a large number of contact-pairs sampled the anteromedial portion of the STN.

We focused on theta band activity (5-10 Hz) since it was previously found to correlate with value-based decision variables (Zenon et al., Brain; Duprez et al. Neuroimage). Theta band power was estimated from each STN recording site (defined as an adjacent contact-pair see methods) and each time point and regressed against (i) offer attributes, (ii) decision outcome, (iii) mood and (iv) confidence in the following analyses. For each of these four variables, we averaged the regression estimates across all STN sites (population-level analysis) and then tested the significance of the regression in a fixed effect analysis (pooling sites across patients). We also investigate in parallel the number of sites displaying a significant effect (individual STN sites analyses). In the following, we successively report on how STN theta activity is associated with each of the four variables of interest of this study (offer value, action outcome, mood reports and confidence reports).

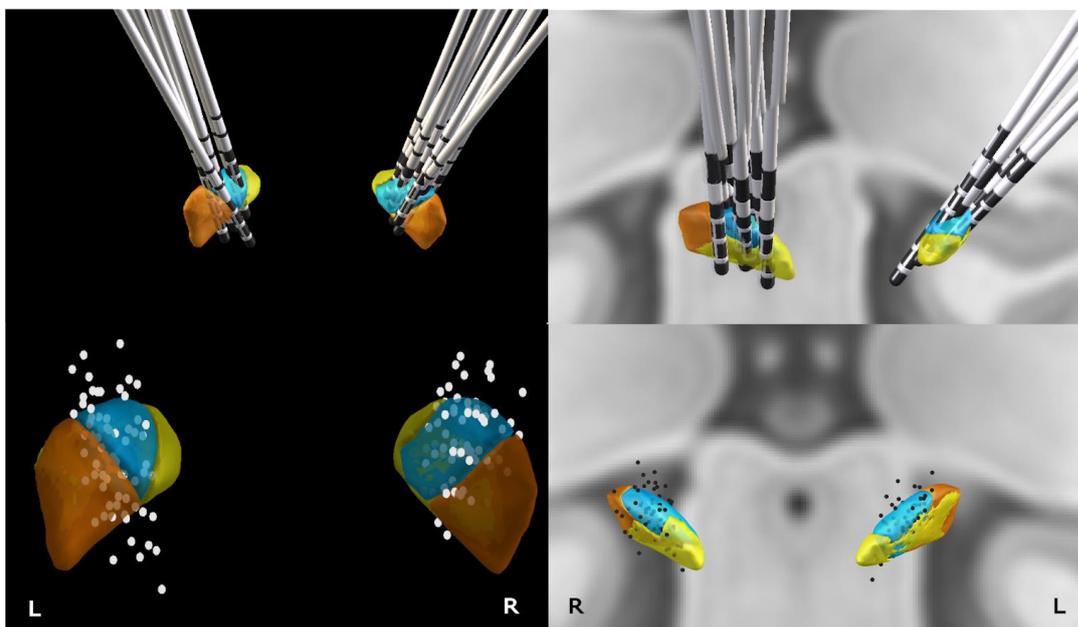


Figure 32 – Anatomical reconstruction of STN recording sites (n=54 STN sites).

The three putative functional territories of the STN are represented in orange (motor territory), blue (associative territory) and yellow (limbic territory) as labelled in LeadDBS template. The electrodes target the blue-yellow area, where most of the contacts are located. The dots represent single contact localization after the bipolar montage was done.

7.4.3.1 STN THETA ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH CHOICE ATTRIBUTES

First, we first investigated STN theta (5-10 Hz) activity during the choice phase of the task (i.e., during the task epochs during which patients had to decide whether to accept or to reject a given

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

offer). More specifically, we tested the significance of association between theta activity recorded from the STN with the magnitude of the three option attributes (monetary gains and losses and level of difficulty). To do this, we used a GLM to predict theta activity as a function of the three attributes for each contact-pair and each time point in the [-1 s to 5 s] time window around the offer onset. During the 4 seconds following the presentation of the choice attributes, we found that the regression estimates of theta activity on gain was significantly positive (two-sided one sample t-test across $n=54$ contacts), and on loss and difficulty was significantly negative (Figure 33 A, B, C, $p<0.05$, uncorrected for multiple comparison). To check that these effects did occur prior the actual patients' choice, we performed the same procedure during the 4 seconds preceding the participant's choice, and we indeed found similar associations prior the choices (Figure 33 E, F, G, $p<0.05$, uncorrected).

Since the previous analyses were performed across all STN contact-pairs to maximize the statistical power and to document at the level of the "population" of STN contact-pairs their functional modulation, we next thought to quantify at the individual level (i.e., for each STN recording site) the nature of the functional response and their anatomical location using Venn's diagrams (Figure 33 D, H). We found that when looking at STN theta activity at stimulus onset (Figure 53D), we found that few sites exhibited a "high specificity profile", since 7 out of 54 sites encoded only for the gain prospect, 4 sites were only associated with the loss prospect and 10 sites only for the difficulty. Conversely, even less sites encoded all three variables (3 out of 54 channels). This pattern was similar when investigation the activity prior the patients' choices (Figure 53 H). More details on the localization of contacts is given in SI Table 20.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

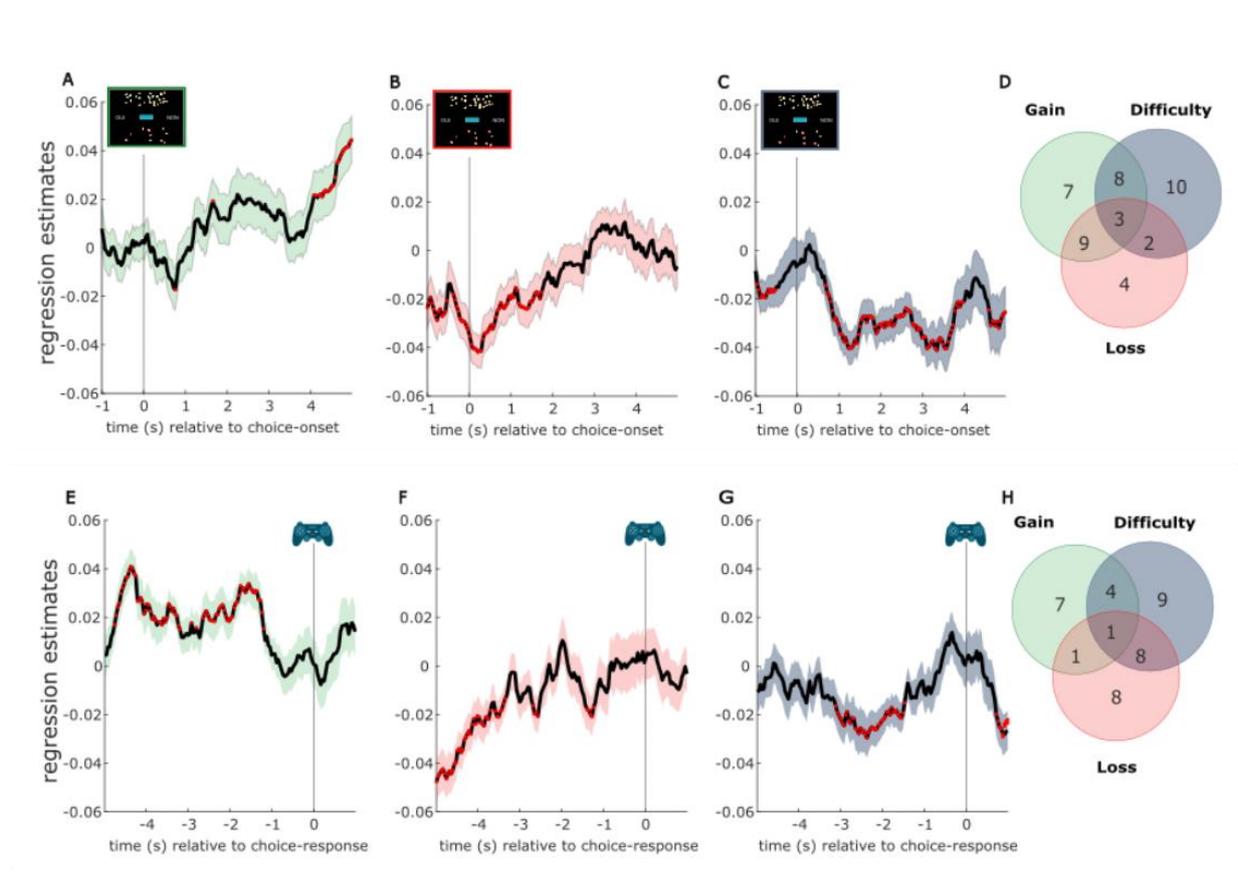


Figure 33 - Theta oscillations associated with choice stimulus and choice response

Top. Time course of average (solid lines) regression estimates obtained from the linear fit of STN theta activity with the offer attributes (A: gain; B: loss; C: challenge difficulty. D: Venn's diagram showing the number of STN recording sites significantly associated with the offer attributes (gain: green; loss: red, difficulty: blue). **Bottom.** Figure conventions are identical to the top: analyses here were performed on the time window preceding the choice: time course of regression estimates (E- G) and Venn's diagram (H). Shaded areas represent SEM across recording sites; Red dots indicate significance (two-sided one sample t-test, uncorrected for multiple comparison; p-value < 0.05).

7.4.3.2 STN THETA ACTIVITY IS NEGATIVELY ASSOCIATED WITH ACTION OUTCOME AND MOOD FLUCTUATIONS

We next focused the neural analyses on outcome-related processes. We first found that regression estimates obtained from the linear fit between STN theta activity and outcome were significantly negative, with a peak occurring around 2.5 s post-outcome (Figure 34 A). during the the time window ([-1 to 5 s] aligned to the outcome onset. Interestingly, when investigating theta activity during mood reports epochs, we also found a negative association with mood ratings, peaking around 2 s after the onset of the visual stimulus (Figure 34 B) and 2 s before the actual mood rating (Figure 34 C).

Finally, when looking at the number of significant STN sites involved, we found that most of the recording sites (51 out of 54) exhibited a negative association with the outcome and that 21 out of 54 were associated with both outcome value and mood levels (see Figure 34 D and SI Table 21 for details).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

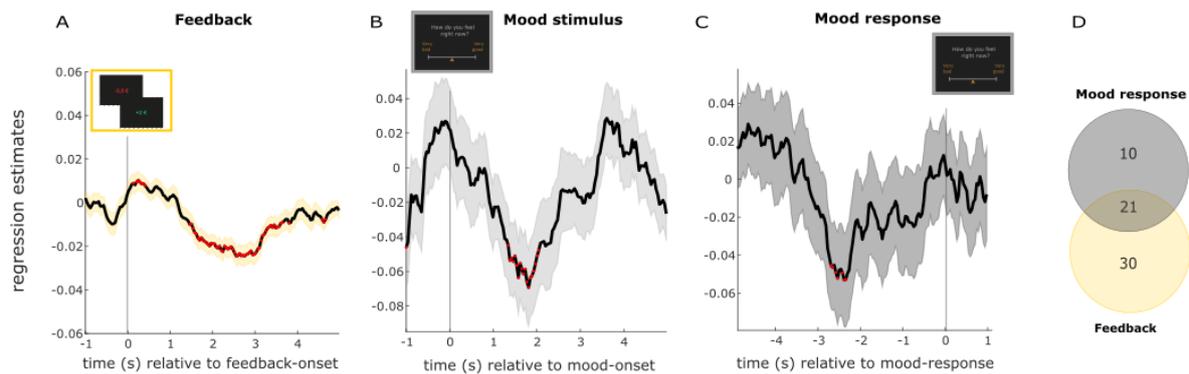


Figure 34 - Intracerebral activity associated with feedback, mood stimulus and mood response

A, B, C. Time course of average (solid lines) regression estimates obtained from the linear fit of STN theta activity with **A**: the monetary feedback at the time of the feedback, **B** the mood report at the time of the mood question, and **C**: the mood report at the time of the report. Shaded areas represent SEM across recording sites; Red dots indicate significance (two-sided one sample t-test, uncorrected for multiple comparison; p -value < 0.05). **D.** The Venn's diagram represents the number of contacts reacting to the mood report (grey), the monetary feedback (yellow) or both (brown).

7.4.3.3 STN THETA ACTIVITY IS NOT ASSOCIATED WITH PROSPECTIVE CONFIDENCE

Similarly, we analyzed theta activity during the 4 seconds after the presentation of the confidence report screen, and during the 4 seconds before the participant's confidence report to check whether theta activity was associated with metacognitive processes. We found no significant regression of the theta activity on confidence reports (all p values > 0.05).

7.5 DISCUSSION

In the present study, using a rare LFP data-set recorded from 9 OCD subjects, we sought to better understand how the limbic-associative part of the STN is involved in multi-attributes decision-making. In addition, we were interested in metacognitive processes such as the confidence report and the affective state associated with this complex process. We used a choice task, in which the patient accepted or rejected a challenge according to the gains and losses involved, as well as the associated difficulty level. We will discuss the results in the following order: first, our results related to the choice show that (1) gain and loss offer attributes are more integrated than difficulty by this sample of OCD patients to make their choices, and that (2) theta oscillations of the STN are positively associated with gains, and negatively associated to losses and difficulty in multi-attributes decision at the time of choice. Concerning confidence, we found that (3) confidence report is modulated by gain and loss offer values, but not difficulty, and that (4) committing to the decision does not change prospective confidence. The analysis of LFP data revealed that (5) there was no visible link between theta oscillations and the confidence report. Finally, related to the mood report, (6) theta oscillations are related to the feedback received during a choice as well as to the associated mood.

7.5.1 POSSIBLE IMPAIRMENT OF DECISION-MAKING IN PARTICIPANTS WITH OCD

Our results show that participants with OCD integrate gain and loss dimensions in their choices, similarly to control participants (Vinckier et al., 2018) and participants with refractory epilepsy (Cecchi et al., 2022) in the same task. In addition, Zénon and colleagues also showed that

participants with PD, the probability of accepting a physical effort challenge increased with the reward (Zénon et al., 2016). However, we did not observe in our group a significant integration of the difficulty attribute in the choice, contrary to the works of Vinckier's and Cecchi's teams. A possible explanation is that decision-making in individuals with OCD may be impaired. Indeed, Figeé and colleagues showed abnormalities in the reward-related circuits in OCD (Figeé et al., 2011). Later, other studies showed that participants with OCD are less sensitive to rewards in risky situations (George et al., 2019), and that the reward-related effective connectivity is altered in individuals with OCD (Alves-Pinto et al., 2019). However, to our knowledge, the literature gives no indication of a deficit in valuation or integration of difficulty, nor effort, in decision-making in OCD. Another possible, somewhat less speculative explanation for our result is our number of participants (n=9), lower than in the works of Vinckier and colleagues (n=23) and Cecchi and colleagues (n= 30). Of note, our regression coefficient β_d is negative, and both direction and magnitude of this coefficient is consistent with the two studies; however, we observed in our case a larger dispersion of the result.

7.5.2 STN THETA OSCILLATIONS ARE ASSOCIATED WITH OFFER ATTRIBUTES

Our results show a positive correlation between theta activity and gains and a negative correlation between theta activity and loss and difficulty. This supports the results of previous studies, in non human primates showing that the STN neurons encode the magnitude of rewards (Espinosa-Parrilla et al., 2015) and efforts (Nougaret et al., 2022). Interestingly, although more contact were activated in relation to difficulty, we found that this activity was not accounted for in the behavior, as participants did not adjust their choice according to the difficulty. This may be a statistical artefact due to our low number of participants and their heterogeneity.

Our results suggests that theta activity may be correlated with subjective utility, the latter being defined as a function of gains, losses and difficulty. Subjective utility is the decision variable in value-based decision making (Cecchi et al., 2022; Lopez-Persem et al., 2020; Vinckier et al., 2018). Our results extend the study by Zénon and colleagues, the first study to show in the human STN that STN low frequency activity, including the theta band, reflects the subjective value of a monetary reward and the subjective cost of effort (Zénon et al., 2016). In their study, the choice led to exert a manual pressure on a dynamometer, hence a physical/motor challenge, whereas in our task the challenge was to measure with precision when a visual stimulus reaches a target, hence a cognitive/visual challenge. We show that the cost of the effort that is encoded can be of cognitive nature as well. Moreover, by adding a monetary loss parameter, we show that the attributes encoded in the STN extend beyond appetitive monetary stakes (gain) to aversive monetary stakes (loss) as well. Moreover, by recording our data was recorded in participants with OCD, we extend to another population previous results obtained in participants with PD whose dopaminergic circuit's dysfunctions may have biased observations.

7.5.3 COMMITTING TO THE UPCOMING ACTION HAS NO SIGNIFICANT EFFECT ON PROSPECTIVE CONFIDENCE

Concerning agentivity, previous studies have shown a better metacognitive performance for committed vs observed decision (Pereira et al., 2020), corresponding respectively to agent vs. non-agent conditions, in a visual discrimination task with retrospective confidence reports. In our case the confidence report was prospective, and anticipating the performance to the upcoming challenge rather than the decision of accepting the challenge. As other studies have shown that retrospective and prospective confidence are related through a more general “over-confidence” process (Fleming et al., 2016), and that prospective confidence is a good predictor of both performance and retrospective confidence (Zacharopoulos et al., 2022), we had an exploratory hypothesis that the agentivity condition may modulate the prospective confidence as well. However, our results show that participants did not show any significant adaptation of their choice behavior nor prospective confidence report to the agentivity condition.

7.5.4 PROSPECTIVE CONFIDENCE IN SUCCESS REFLECTS GAIN AND LOSS BUT DOES NOT REFLECT THE DIFFICULTY OF THE UPCOMING CHALLENGE

Using the same task, Vinckier and colleagues had found no effect of the choice attributes on confidence (Vinckier et al., 2018). However, in our results, we found that confidence was positively biased by gain and negatively biased by loss. These results align with a previous study by Lebreton and colleagues, which demonstrated that confidence report performance is better when subjects are seeking rewards (gains) and worse when they avoid losses, despite identical difficulty levels (Lebreton, Langdon, Sliker, Nooitgedacht, Goudriaan, Denys, Holst, et al., 2018). Interestingly, we found that the difficulty level of the upcoming challenge had no effect on the prospective confidence in succeeding in the challenge, whereas an ideal observer should estimate the probability of succeeding mainly based on the estimated difficulty of the task. This may be an abnormality of the behavior linked to the pathology. Indeed, individuals with OCD show metacognitive deficits and underconfidence biases (Dar et al., 2022; Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017). This would be, to our knowledge, the first study showing a deficit in multi-attribute confidence reports in participants with OCD.

7.5.5 NO VISIBLE LINK BETWEEN STN THETA OSCILLATIONS AND CONFIDENCE REPORTS

OCD is often described as a “doubting disease”, associated with metacognitive impairments as one of the main clinical features (Kiverstein et al., 2019; Lazarov et al., 2012; Nikodijevic et al., 2015); and single neurons recordings showed that the STN theta activity was related to checking behavior (Burbaud et al., 2013). As the STN stimulation in patients with OCD reduces clinical symptoms, we expected that the activity of the STN in these patients particularly may reflect confidence reports. However, we found no such relationship between prospective confidence reports and theta oscillations of the amSTN. Consistently; Trenado and colleagues showed in participants with PD that the stimulation of the motor dSTN had no effect on confidence reports (Trenado et al., 2023).

7.5.6 STN THETA OSCILLATIONS ARE RELATED TO OUTCOMES AND MOOD LEVEL

Our results show that over the 4 seconds following the appearance of the screen indicating the monetary feedback (either positive or negative, from -€5 to €5), theta oscillations were significantly correlated to the feedback. Moreover, we showed a positive correlation between theta activity and the participant's mood report, be it at the time of the mood question screen, or at the report itself. This shows an encoding of the emotional state in the theta oscillations of the STN, consistent with the function of the STN in limbic circuits (Buot et al., 2013, 2020; Rappel et al., 2019). Of note, affectivity-related theta oscillations in the STN are also related to OCD symptoms (Buot et al., 2020; Rappel et al., 2018). Interestingly, our analysis of the localization of reactive electrodes shows that among the 51 channels that encoded feedback and/or mood at the time of the mood report, 21 channels reacted to both feedback and mood. This result suggests a link between the emotional state after a decision and the type of feedback received previously, in line with the results of Mellers and colleagues, who showed that the emotional response to the outcome of a bet is influenced by both the value of the outcome and its probability (Mellers et al., 1997). Vinckier and colleagues proposed a computational model of mood where the integration of positive and negative events over time induce mood fluctuations reflected at the cortical level (Cecchi et al., 2022; Vinckier et al., 2018): here, we show that this model could also find a proxy in a subcortical structure. To complement this investigation, it would also be interesting to see how the emotional state evolves from one trial to the next as a function of the feedback given to the previous trial and the associated mood; as well as the probability of accepting the trial in a risky condition, as a function of the participant's affective state on the previous trial.

7.5.7 LIMITATIONS

The first limitation of this study is the small number of participants (n=10 included among which n=9 analyzed). However, this number remains relatively high compared to the number of participants with OCD generally recorded in STN LFP studies, ranging from 1 (Wojtecki et al., 2017) to 7 (Bastin, Polosan, Benis, et al., 2014; Bastin, Polosan, Pierrat, et al., 2014; Buot et al., 2021). Another common limitation to this type of study is to check the exact localization of the electrodes: indeed, given the small size of the amSTN target, all the contacts cannot be exactly located in the area of interest. Furthermore, it should not be forgotten that the functional territories of this small subcortical structure overlap, so that it seems complicated to locate all the contacts only in the anteromedial part. However, here we checked the localization of the electrodes using MRI and CT-based reconstruction in order to give indications on the exact territories involved in the processing of choice attributes.

7.6 CONCLUSION

This study confirms and consolidates the existence of neural correlates of multi-attribute choices at the subcortical level, showing that theta oscillations of the STN encode monetary gain, loss, and difficulty before taking a decision. Moreover, we show that after the choice, the STN also encodes the feedback of the action, in close relation with the affective state. To our knowledge, it is the first to investigate the anteromedial territory of the STN, in participants with OCD.

7.7 SUPPLEMENTARY INFORMATION

7.7.1 PARTICIPANTS

Participant /sex / age	Education	Disease duration	Y-BOCS	Treatment	OCD subtype
1/25/F	12	17	31	Lamictal, Fluoxetine, Clomipramine	C
2/29/M	15	20	31	Fluoxetine, Dopamine, Oxazepam, Aripiprazole	C
3/45/M	17	29	32	Fluoxetine, Clomipramine	W
4/56/F	18	20	35	Clonazépam, Halopéridol, Clomipramine, Fluoxétine, Cefazoline	W
5/31/F	12	13	36	Diazepam, Loxapine, Clomipramine, Sodium Levothyroxine, Pantoprazole, Vortioxétine	W
6/25/F	15	7	25	Topiramate, paracétamol	C/W
7/32/F	17	n. a.	31	Clomipramine, Diazépam, Fluoxétine, Lamotrigine, Morphine, Pramipexole, Netopem, Alprazolam	n. a.
8/37/F	17	29	26	Fluoxétine, Glycérol, Clomipramine, Clorazéphate	C/W
9/25/F	n. a.	n. a.	n. a.	Citalopram	n. a.
10/33/F	15	15	37	Prazepam	C

Table 19 – Table of participants with OCD for LFP recordings.

Age is in years. F = female; M = Male. Education level is in years. Duration of disease (from onset to time of surgery) is in years. Y-BOCS is before the surgery. Disease subtypes include checking (C) and washing (W). N.A.: data not available.

7.7.2 BEHAVIORAL TASK

This task has been designed and described in the GIN team by Cecchi and colleagues (Cecchi et al., 2022), as a consequence the task description here is very similar to the one in the referred article.

7.7.2.1 CHOICE TASK

The choice task began with the presentation of an offer consisting of three dimensions: a monetary gain prospect (represented by a number of 10-cent coins for a total amount of 1 to 5 €), a loss prospect (represented by red-crossed out 10-cent coins, range: 1 to 5 €), and the upcoming challenge difficulty (represented by the size of a target window located at screen centre, range: 1–5 corresponding to 75–35% theoretical success, the larger the size, the easier the challenge; see training section for further details about how the difficulty level was adjusted to each participant). Moreover, the colour of the centre target indicated the agentivity condition: in the trials with the blue target, the participant was in charge of stopping the ball. In the trials with the purple target, the computer would stop the ball automatically. In the latter case, the participant had to decide whether to trust the performance of the computer or not. Subjects were asked to accept or reject this offer by pressing a left or right button depending on where the choice option (“yes” or “no”) was displayed. Subjects’ choice determined the amount of money at stake: accepting meant that they would eventually win the gain prospect or lose the loss prospect based on their performance

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

in the upcoming challenge, whereas declining the offer meant playing the challenge for minimal stakes (winning 10 cents or losing 10 cents). The sequence of trials was pseudo-randomized such that all possible combinations of the three dimensions (gains, losses, and challenge difficulty), continuously sampled along four intervals ([1-2], [2-3], [3-4], and [4-5]), were displayed for one participant across sessions. The positions of gain and loss prospects were randomly determined to be either displayed on top or bottom of the screen, and similarly, the choice options (“yes” or “no”) were randomly displayed on the left or right. Subjects had a free time delay to accept or decline the offer. If they declined the offer, a 500 ms screen displayed the new offer (only gains and loss prospects changed to 10 cents each, so that participants performed the challenge for a minimal stake). By doing so, the challenge was performed regardless of the choice answer, to prevent participants to eventually reject more offers to decrease the experiment duration.

7.7.2.2 CONFIDENCE RATING

After the choice task and before the cognitive challenge, a confidence rating screen was presented to the subjects. They had to evaluate how confident they were about winning the upcoming cognitive challenge by answering the question “Do you think you are going to win?”. A movable cursor on a horizontal scale, going from “Not sure” on the left to “Sure” on the right, was positioned by subjects to indicate their feeling of prospective confidence (agent condition) or their estimation of the probability that the computer succeeds in the challenge (non-agent condition).

7.7.2.3 COGNITIVE CHALLENGE AND FEEDBACK

The challenge started 200 ms after the participant confirmed their confidence rating. A ball appeared on the left of the screen and moved, horizontally and at constant speed, towards the target at the center of the screen (corresponding to the target window in the choice task). In half of the trials, the target was coloured in blue, corresponding to the “agent condition”: participants were asked to press the confirmation button when they thought the ball was inside the target. In the other half of the trials, the target was coloured in purple, corresponding to the “non-agent condition” where the ball was automatically stopped by the computer. In all trials, the ball reached the center of the target after 1 s. The size of the target window therefore corresponded to the margin of error tolerated in the participant’s response time (i.e. the difficulty of the trial): the larger the target, the greater the tolerated spatiotemporal error was to consider a trial as successful, and therefore the easier was the trial. Importantly, the moving ball could only be seen during the first 500 ms (half of the trajectory), and participants had to extrapolate the last 500 ms portion of the ball’s trajectory to assess whether the ball had reached the target or not. After the participant had used the confirmation button, a feedback was given about their performance or payoff after the challenge. The accumulated amount of money earned by the participants during a block was displayed at the end of each block.

7.7.2.4 MOOD RATING

In 25% of the trials (i.e. in 16 out of 64 trials, equally balanced between agent and non-agent condition), the cognitive challenge was followed by a mood rating task. Subjects were explicitly asked to rate their mood by answering the following question: “how do you feel right now?”. Subjects had to answer by moving a cursor from left (very bad) to right (very good) along a continuous visual analog scale (100 steps) with left- and right-hand response buttons. They were explicitly told to take as a reference of the middle scale their mood state at the beginning of the

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

first block. The initial position of the cursor on the scale was randomised to avoid confounding mood level with movements' quantity. The position of mood ratings across trials within a session was evenly distributed and pseudorandomized so that mood ratings were not predictable for the participants, with the additional constraints that two mood ratings were spaced by a minimum of two trials and a maximum of six trials. It occurred only in one quarter of the trials to avoid irritating the participants and to leave time for mood report.

7.7.2.5 TRAINING AND DIFFICULTY CALIBRATION

Before the main experiment, a training phase – divided into three steps – familiarised participants with all subparts of the task. In the first step, participants were familiarised with the challenge by performing 28 trials with a tolerated margin of error from ± 130 to ± 80 ms (56 trials if the accuracy of the first 28 trials was below 50%). Each training trial was followed by feedback informing whether the challenge was successful ('ok' in green) or missed ('too slow' or 'too fast' in red). In the second step, participants performed 64 trials of the full choice (i.e. the challenge was always preceded by an offer), and a feedback on the money won/lost in the trial was displayed at the end of each trial. The goal was to train participants to properly integrate the three dimensions of the offer (gains, losses, and difficulty) when making their choice. To help participants learn the correspondence between the target size and challenge difficulty, trials were displayed by increasing the difficulty level. Finally, the third and last part of the training (10 trials including 2 mood ratings) were totally similar to the main task to allow participants to familiarise with the agentivity condition, the confidence and mood ratings.

Another purpose of the training phase was also to adapt the difficulty of the challenge to each participant. To do so, a tolerated margin of error was computed for each difficulty level, ranging from 75 (level 1) to 35% (level 5) of theoretical success which we estimated from each individual participant by assuming that errors were normally distributed. Note that during the training, the difficulty levels were updated after each trial (average and SD of challenge performance were updated), while in the main task, the mean and SD of participant performance (and therefore difficulty levels) were set based on every challenge performed during the training. The range of tolerated margins of error between participants ranged from (± 72 ms [level 1] to ± 22 ms [level 5]) in the most precise participant to (± 198 ms to ± 123 ms) in the less precise one.

7.7.3 LOCALIZATION OF THE OSCILLATORY ACTIVITY DURING CHOICE-RELATED EVENTS

Participants	Choice Stimulus			Choice response		
	Gain	Loss	Difficulty	Gain	Loss	Difficulty
1	5 3	5 3	5 2 4		5 5 3	3 7
2	7 7 7	7 7	7 7 7	7 7 7	7	
3	4 4 7	4 7	4		4 4 7 4 4 7	4 4 4 7
4	6 4		5 5 6 4 4			5 5 6 4 4
5	3	4 7	4 3	7 4	4 3 7	4 3
6		1 3	1 1 3		1	1 3
7	6 6 3 6 3 3	6 3 6	6	6 6 3	6 3	6
8	4 3 7 3 7	4	7 3 7	7	7 3 3 7	3 3

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Participants	Choice Stimulus			Choice response		
	Gain	Loss	Difficulty	Gain	Loss	Difficulty
9	1 2 3 7 1	1 2 7 1	1 7	1 2 7 7	1 2	

Table 20 – Localization of the electrodes reacting to each of the choice attributes.

Left. Electrodes reacting during the 4 seconds after the presentation of the choice attributes. **Right.** Electrodes reacting during the 4 seconds before the participant's choice. Each number in the table corresponds to a single channel that significantly reacted to the attribute. The number indicates the localization of the channel: 1. SM for the sensory-motor territory, 2.SM-AS for the sensory-motor and associative territories, 3. AS associative, 4. AS-LB associative-limbic, 5. LB limbic, 6. All, 7. NA not applicable (out of the STN).

Participants	Mood Stimulus	Mood Response	Feedback
1		5 1	5 5 3 7 2
2	7 7 6 6 7	7 7 7 6 6 7	7 7 7 6 7
3	4 4 4 7	4 7 4 7	4 4 7 4 7
4	6	6 4	5 5 6 4
5	4 3 7 4 3	3	
6	4 3 3 6	4 3 3 1	4 3 3
7	6 6 3 6 3 3	6 6 3 6 3 3	6 6 3 6
8	4 3 7 7	4 7 3	4 7 3 3
9	2 7	1 3 7	

Table 21 - Localization of the electrodes reacting to the mood stimulus, mood report, and choice feedback.

Each number in the table corresponds to a single channel that significantly reacted to the attribute. The number indicates the localization of the channel: 1. SM for the sensory-motor territory, 2.SM-AS for the sensory-motor and associative territories, 3. AS associative, 4. AS-LB associative-limbic, 5. LB limbic, 6. All, 7. NA not applicable (out of the STN).

ETUDE 4 – DECISION MULTI-ATTRIBUTS – EFFETS DE LA STIMULATION DU NST

Titre (traduction) : La stimulation sous-thalamique normalise la décision multi-attributs et la confiance chez les patients atteints de Troubles Obsessionnels Compulsifs.

Résumé (traduction) :

Plusieurs études ont montré que le noyau sous-thalamique (NST) est impliqué dans la prise de décision basée sur la valeur. Dans cette étude, nous avons examiné comment le territoire associatif-limbique du NST, exploré chez des participants atteints de trouble obsessionnel-compulsif (TOC), est impliqué dans le choix, la confiance et les rapports d'humeur dans la prise de décision multi-attributs. Les participants devaient accepter ou rejeter un défi, en fonction d'une récompense monétaire, d'une punition monétaire et de la difficulté attendue du défi à venir. De plus, nous avons recueilli des rapports subjectifs sur la confiance et l'humeur. En comparant les rapports de 13 participants avec TOC avec ou sans stimulation du NST dans un cadre expérimental en double aveugle et randomisé, et en les comparant à 18 participants contrôles, nous avons montré que la stimulation du NST réduit l'aversion à la perte monétaire, normalise les rapports de confiance en augmentant la sensibilité à la difficulté, et augmente le niveau général de l'humeur. Ces résultats confirment le rôle du NST dans la prise de décision multi-attributs, la confiance et l'humeur, et apportent un nouvel éclairage sur la manière dont la stimulation du NST peut soulager les symptômes liés à ces trois dimensions cognitives cliniquement pertinentes dans le TOC.

Contributions personnelles à l'étude :

- recrutement des sujets sains ;
- rédaction du dossier éthique pour les sujets sains, soumis à validation CERGA ;
- collecte des données EEG, eye-tracking et comportement pour les participants contrôle et avec TOC ;
- suivi de la conformité éthique pour les patients et participation aux réunions de monitoring selon le CPP ;
- analyse comportementale ;
- interprétation des résultats ;
- rédaction de l'article.

Statut : en préparation.

8 STN STIMULATION NORMALIZES MULTI-ATTRIBUTE DECISION AND CONFIDENCE IN PARTICIPANTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Authors: Audrey Kist^{1,2}, Romane Cecchi, Clarissa Baratin², Elodie Blouzard², Arnaud Pouchon^{2,5}, Stephan Chabardès^{2, 3, 4}, Nathan Faivre¹, Mircea Polosan^{*2,5}, Julien Bastin^{*2}

** contributed equally.*

Affiliations :

¹ Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, F-38000 Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, Cinatec, 38000, Grenoble, France

⁴ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, Department of Neurosurgery, 38000, Grenoble, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

Keywords: local field potentiels; obsessive compulsive disorder; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; multi-attribute choice; decision-making; mood; confidence.

Abbreviations: OCD = obsessive compulsive disorder; amSTN = anteromedial subthalamic nucleus; dSTN = dorsal subthalamic nucleus; Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Y-BOCS R= Y-BOCS Resistance item; Y-BOCS C= Y-BOCS Control item; EEG = electroencephalography; ERP = event-related potential; BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-FS = Beck Depression Inventory Fast Screen; CI = confidence interval, TML = theoretical mood level.

8.1 ABSTRACT

Various studies have shown that the subthalamic nucleus (STN) is involved in value-based decision-making. Here, we tested how the associative-limbic area of the STN explored in participants with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is involved in choice, confidence and mood reports in multi-attributes decision-making. Participants were asked to either accept or reject a challenge, given an expected monetary reward, monetary punishment, and expected difficulty of the upcoming challenge. In addition, we collected subjective confidence and mood reports. By contrasting the reports in 13 participants with OCD both on- and off-stimulation in a double-blind, randomized setting and in 18 control participants, we showed that participants that STN stimulation lowers aversion to monetary loss, normalizes confidence reports by increasing sensitivity to the difficulty, and increases the overall mood level. Those results confirm a causal role of the STN in multi-attribute decision, confidence and mood, and shed a new light on how STN stimulation can alleviate symptoms related to these three cognitive dimensions clinically relevant in OCD.

Various studies have shown that the subthalamic nucleus (STN) is involved in the decision-making circuitry. Here, we tested how the associative-limbic area of the STN explored in participants with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is involved in multi-attribute choices, metacognitive process (prospective confidence) or mood fluctuations. Participants (n=13 OCD and n=18 controls) were asked to either accept or reject a challenge, given an expected monetary reward, monetary punishment, and expected difficulty of the upcoming challenge. We also collected subjective confidence and mood judgments that were interleaved during the decision-making task. Contrasting the behavioral data from OCD patients on vs. off STN stimulation in a double-blind, randomized setting we showed that participants that stimulating the STN lowers sensitivity to monetary loss in the choice, normalizes confidence reports by increasing sensitivity to the difficulty, and increases the overall mood level. These results confirm a causal role of the STN in multi-attribute decision, confidence and mood, and shed a new light on how STN stimulation can alleviate symptoms related to these three cognitive dimensions clinically relevant in OCD.

8.2 INTRODUCTION

Should I order an apple pie or an ice cream? Such simple decisions often involve considering various option attributes (related here to the taste, the price, internal variables...), in order to select the most relevant options from our environment. These choice attributes may encompass positive (e.g., monetary reward) or negative (monetary loss) components or costs that can either be related to the required action (e.g., the effort to be made to get the option) or to the outcome (e.g., the probability to get a reward for a given action). At the cortical level, the circuits responsible for the valuation of positive (Haber & Knutson, 2010b; Rangel et al., 2008) and negative option values (Berntson et al., 2011; Clark et al., 2008, 2014; Palminteri et al., 2012; Tom et al., 2007; Von Siebenthal et al., 2016) have been intensively studied, mostly using functional neuroimaging. Evidence also indicates that the basal ganglia are involved during decision-making, with the subthalamic nucleus being involved in the encoding and valuation of monetary gains and physical effort (Zénon et al., 2016). Stimulated patients are more accepting of the challenge, whether based on gains or effort. Moreover, the power of low-frequency activity (1–10Hz) in the NST is predictive of both subjective effort and subjective gain (Zénon et al., 2016). In Parkinson's patients performing a task requiring physical effort with a dynamometer, NST stimulation normalizes patient behavior (Atkinson-Clement et al., 2019). In Parkinson's patients again, another study involving financial gains and losses shows that the STN also modulates the encoding of value itself, particularly for losses but also for gains (Seymour et al., 2016). Moreover, the stimulation of the STN has been shown to change the sensitivity to gain and loss in participants with OCD as well (Voon et al., 2018). These different pieces of evidence raise questions about a differentiated role of the STN in integrating various option attributes in value-based decision-making. However, the complexity of the observations does not allow to predict the direction of the effects.

Additionally, choices depend not only on external dimensions, but also on internal modulators such as confidence or mood. When we evaluate the quality of our decisions, we are bound to emit confidence judgement, reflecting the subjective probability that our decision was the best one. These confidence judgements can be either retrospective, i.e. concerning past actions, or prospective, i.e. concerning future performance. Lebreton and colleagues showed that the choice and related confidence reports share a bidirectional influence (Lebreton et al., 2019): the net value of the challenge (prospect of gain minus prospect of loss) increases confidence reports, creating an

overconfidence bias. However, at the same time, an increase in the challenge's net value enhances metacognitive sensitivity. Mood can also influence decision. Vinckier and colleagues proposed a model in which the evaluation of outcomes after an action influences an individual's mood; in turn, mood modulates the weight of various attributes considered in the evaluation of subjective utility (Vinckier et al., 2018). This model has been supported by cortical recordings (Vinckier et al., 2018) as well as intracortical recordings (Cecchi et al., 2021). Moreover, the subthalamic nucleus is also involved in the processing of mood and affective state, as a central node in the cortico-thalamo-subcortical limbic system (Alexander et al., 1986; Buot et al., 2013; Castrioto et al., 2014).

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric disease where patients experience recurrent, intrusive, and anxiety-inducing thoughts, known as obsessions, as well as irresistible repetitive behaviors or mental acts, known as compulsions (Abramowitz et al., 2009b). Both obsessions and compulsions cause significant distress, severely impacting the patient's quality of life. Sometimes referred to as the "disease of doubt," various studies have shown that patients exhibit a negative bias in confidence or impaired confidence sensitivity (Dar et al., 2022; Hoven et al., 2019). Other studies demonstrate various abnormalities in decision-making behavior, such as risk aversion (George et al., 2019). At the pathophysiological level, patients exhibit, among others, an hyperactivity and hyperconnectivity of the STN (Mulders et al., 2016; Piallat et al., 2011; M. L. Welter et al., 2011). Indeed, for these patients, deep brain stimulation (DBS) is a promising therapy (Chabardes et al., 2020). This therapy involves the insertion of permanent electrodes to electrically stimulate the nucleus with a low-intensity, high-frequency electrical current. This stimulation has the effect of modulating the electrical activity of the target and its afferent and efferent connections.

In this study, we took the opportunity of a clinical trial of DBS targeting the STN in OCD to characterize the causal role of the STN in multi-attribute choices as well as modulating factors such as confidence and mood. To do so, we compared choice, confidence and mood reports between a group of 18 control participants and groups of 13 participants with OCD, off-STN DBS or on-STN DBS, in a double-blind, randomized setting. Using a model-free approach and a computational model of the multi-attribute choice (Vinckier et al., 2018), we found that the stimulation of the STN reduces loss aversion in participants with OCD. Moreover, the stimulation negatively biased confidence, normalized the patients's confidence sensitivity to the difficulty level, and increased the overall mood level. Overall, we consolidate and deepen the existing literature documenting the involvement of the subthalamic nucleus in various processes related to multi-attributes decision-making.

8.3 MATERIALS AND METHODS

8.3.1 PARTICIPANTS

We recruited 17 individuals with OCD. Participants with OCD all met DSM-IV criteria for severe, disabling OCD and agreed to participate in a clinical trial on DBS at the Grenoble Alps University hospital. The present work is independent of the clinical trial. None of the pre-specified outcomes of the clinical trial are mentioned in the present manuscript. As part of the clinical trial, participants were implanted with bilateral 8-lead directional Vercise™ electrodes (Boston Scientific, Marlborough, USA) Vercise™ (Boston Scientific, Marlborough, USA) or ActivaPC (Medtronic) electrodes in the antero-ventral part of the subthalamic nucleus. Participants had received chronic stimulation for at least 12 months before taking part in the present study, allowing the stimulation

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

parameters to be adjusted for optimal clinical effects (Temel et al., 2020). All participants reported being right-handed except for one left-handed participant. The research protocol was approved by the Ethics Committee CPP Sud Est V (protocol N° ID/RCB: 2012-A00490-43/5) and all participants provided written informed consent prior to the study. The sample size was based on the available cohort of patients with OCD in the STN DBS clinical trial at Grenoble University Hospital. It is consistent with previous OCD on-off DBS studies (Polosan et al., 2019; Voon et al., 2017, 2018). Three patients were excluded because of data loss (one patient only performed one experimental session during day one and the three other patients could not perform the whole task due to sleepiness or to OCD symptoms). We also recruited 19 healthy control participants. All participants in the control group reported being right-handed, having normal or corrected-to-normal vision and no current nor past psychiatric or neurological condition. They received 20 € as compensation for their time. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Grenoble Alpes University (CER Grenoble Alpes - Avis-2019-11-05-4). One control subject was excluded because of a technical problem. In the end, the behavioral analyses were conducted on 13 participants with OCD (10 female; average age = 43.8 years \pm 95%CI = 9.9) on and off stimulation, and 18 healthy controls (13 female subjects; average age = 45.5 years \pm 11.0). SI Table 24 and Table 25 provide detailed information about the participants.

8.3.2 TASK AND PROCEDURE

The task was directly inspired from a neuroimaging study (Vinckier et al., 2018) and has already been used in another invasive electrophysiological study on participants with epilepsy (Cecchi et al., 2022). Subjects completed 3 to 5 blocks of the experiment, consisting of 64 trials each, for a total of 192 to 320 trials. Each trial included three sub-parts: a choice task, a confidence rating task and a cognitive challenge with monetary feedback. In 25% of the trials, there was an additional mood rating task (Figure 29). The participant was told to maximise the monetary gains and minimise the monetary losses, considering all the parameters of the choice. In order to isolate the metacognitive process used to form the confidence report from the first-level process of realizing the cognitive challenge, we created two conditions of the choice. In the agent condition, the participant performed the cognitive challenge themselves, whereas in the non-agent condition, the ball was automatically stopped by a computer action. As a consequence, the metacognitive judgement in the agent condition was an anticipative performance self-evaluation, whereas confidence judgement in the non-agent condition was a subjective evaluation of the probability of the computer's success. All the details of the different steps (choice, confidence rating, cognitive challenge, feedback, moodrating) as well as the training and calibration phases are given in the SI.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

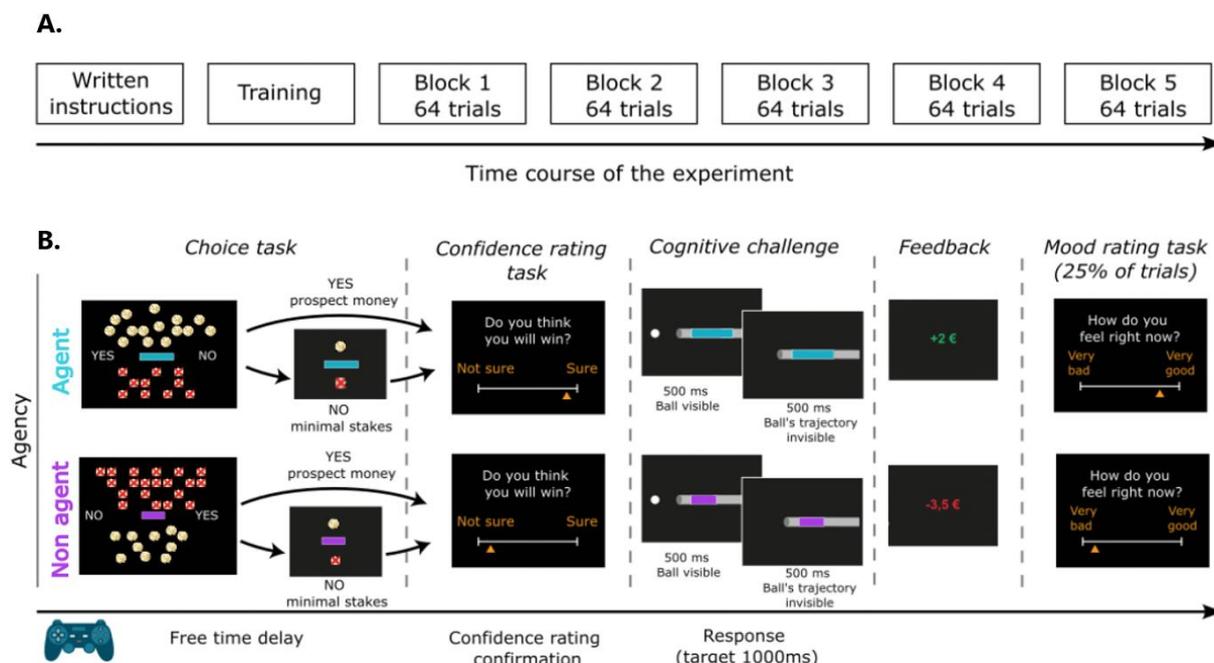


Figure 35 - Multi-attribute task and procedure.

A. Procedure. After presentation of written instruction, the participant gets trained and the difficulty level is calibrated. Then, the task blocks are launched. Each participant takes 3 to 5 blocks of 64 trials each. **B. Trial structure.** The trial starts with the presentation of the challenge. Participants had to decide whether to accept or reject a given challenge by considering gain prospects (represented by a bunch of regular 10-cent coins), loss prospects (crossed out 10-cent coins), and difficulty (inversely proportional to the size of the bar in the middle of the screen). The color of the bar represents the agentivity condition of the challenge: in the trials with the blue target, the participant was in charge of stopping the ball. In the trials with the purple target, the computer would stop the ball automatically. The participant is then prompted to report their confidence level in winning the challenge, corresponding either to a prospective confidence judgement in agent condition, or a probability estimation that the computer will win in non-agent condition. Then, depending on the agentivity condition, the participant, or the computer, performs the challenge. After the challenge, the participant receives a monetary feedback: if they are successful, they receive an amount of money depending on whether they accepted the initial stake or not (if yes: amount of the gain prospect; if no: only 10 cts). If they fail, they lose an amount of money accordingly. After the monetary feedback and in 25% of the trials, the participant reports their instant mood rating using a continuous scale.

Participants in the OCD group were tested either with (DBS-on sessions) or without STN stimulation (DBS-off sessions) in a randomized, double-blind way. Session order was counterbalanced across participants (Figure 36). To minimize carry-on effects of DBS in the DBS-off sessions, as well as acute effects just after DBS was turned back on, a washout-period of 16 hours was respected between the DBS-on and -off sessions, similar to previous studies (Kibleur et al., 2016a). Participants in the control group were tested during a single session including training and task blocks.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

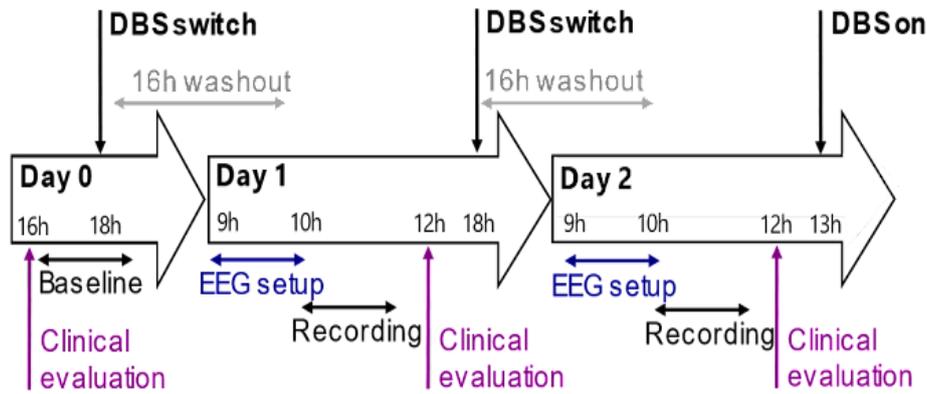


Figure 36 - Experimental setting for on-off stimulation recordings

Experimental setup for participants with OCD. During day 0, the clinical evaluation takes place with a presentation of the task, a detection threshold procedure and a baseline behavioral recording. Then the DBS status is checked, and modified if needed according to the double-blind randomization. At day 1, the EEG and behavior recording takes place after a 16 hours washout period, followed by a blind clinical evaluation. In the late afternoon, the DBS status is switched either on or off, depending on the randomization. The last recording happens on day 2, after a similar 16 hours washout period. After the recording, a final clinical evaluation is performed, then the DBS status is switched back to the initial ON status.

8.3.3 MODEL-FREE ANALYSIS OF CHOICE, CONFIDENCE AND MOOD

Statistical analyses were performed with Matlab Statistical Toolbox (Matlab R2020b, The MathWorks, Inc, USA). For each subject, we fitted logistic or linear regressions of gain, loss and difficulty on the parameter of interest: challenge acceptance, confidence report, or mood report, using the fitglm function.

Eq. 10 – Choice logistic regression on gain, loss and difficulty
 $\text{acceptance} \sim G + L + D$

Eq. 11 – Confidence linear regression on gain, loss and difficulty
 $\text{confidence} \sim G + L + D$

Eq. 12 – Mood linear regression on gain, loss and difficulty
 $\text{mood} \sim G + L + D$

To test whether the group of participants took the parameter into account, we used two-tailed, one-sample T-tests of individuals' regression parameters β_{gain} , β_{loss} , $\beta_{\text{difficulty}}$ against 0. We compared β_g , β_l , β_d between agent and non-agent conditions using paired T-tests, to decide whether or not to include the agentivity in further analysis.

Then, to analyse choice behavior, we used a choice model (see next paragraph). To analyse confidence related to the choice, we first checked that the performance at the challenge was equivalent between groups, allowing for a direct comparison of confidence between participants with OCD and control participants, using an ANOVA.

Eq. 13 - ANOVA for groups performance
 $\text{Success} \sim \text{group}$

Then, we used a linear mixed model of confidence, accounting for the choice, with random intercept per subject.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Eq. 14 - Linear mixed effects model of confidence

$$\text{confidence} \sim \text{choice} * \text{group} * (\text{gain} + \text{loss} + \text{diffic}) + (1 | \text{subj})$$

Finally, considering that the emotionnal state was expected to be related to the success in the cognitive challenge, and was supposed to influence the choice to accept or reject the challenge, we tested the relationship between choice and success on mood reports in the different groups using an ANOVA. As there was only 1 trial out of 4 with mood reports, we decided to pool together the agent and non-agent conditions to increase statistical power, as we did not have hypotheses on changes of mood related to agentivity

Eq. 15 - ANOVA for mood reports analysis

$$\text{mood} \sim \text{choice} * \text{success} * \text{group}$$

Means are indicated with their confidence interval ($\pm 95\%$ CI). Effects are considered a trend when $0.1 < p\text{-value} \leq 0.05$, significant when $p\text{-value} < 0.05$, and very significant when $p\text{-value} < 0.01$.

8.3.4 CHOICE MODEL

To analyze the choice behavior, we used a computational model maximizing the subjective utility (Vinckier et al., 2018), for each subject and condition separately. In this model, utility is a function of potential gains G and losses L multiplied by the probability of success (p_s) given by the target size. Acceptance probability was calculated as a sigmoid function (softmax) of expected utility:

Eq. 16 - Probability of accepting a choice as a function of subjective utility

$$p(\text{accept}, t) = \frac{1}{1 + e^{-(\text{utility} + k_t \times t)}}$$

where k_t is a free parameter that accounts for a linear drift with time (trial index t) in order to capture fatigue effects. The utility function is based on expected utility theory where potential gains and losses are multiplied by probability of success (p_s) vs. failure ($1 - p_s$):

Eq. 17 - Subjective utility as a function of gain and loss prospectives

$$\text{utility} = k_0 + p_s \times k_g \times \text{gain} - (1 - p_s) \times k_l \times \text{loss}$$

However, distinct weights were used for the gain and loss components (k_g and k_l , respectively), and a constant k_0 was added in order to capture a possible bias. The subjective probability of success (p_s) was inferred from the target size. The model assumes that subjects have a representation of their precision following a Gaussian assumption, meaning that the subjective distribution of their performance could be defined by its mean (the required 1 s to reach target center) and its width (i.e. SD) captured by a free parameter σ . Therefore, the probability of success was the integral of this Gaussian bounded by the target window:

Eq. 18 - Subjective probability of success as a function of the target's size

$$p_s = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{1-Size/2}^{1+Size/2} e^{-\frac{(x-1)^2}{2\sigma^2}} dx$$

The model was computed with Matlab R2021b, The MathWorks, Inc, USA. Choices were fitted using a published computational framework (Vinckier et al., 2018). Choice models were inverted, for each subject separately, and for each session (DBS on and DBS off) for participants with OCD, with the collected behavioral data, using the Matlab VBA toolbox available at <https://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/> (Rigoux, 2019), which implements Variational Bayesian analysis under the Laplace approximation (Daunizeau et al., 2014). This algorithm not only inverts non-linear models but also estimates the model evidence, which represents a trade-off between accuracy (goodness of fit) and complexity (degrees of freedom) (Robert, 2007). All the extracted choice model parameters were analyzed with separate ANOVAs: kG as the loss of gain in the subjective utility, kL the weight of loss, sigma the weight of the perceived difficulty ; and kT as the time drift parameter in the probability of acceptance.

Eq. 19 - Choice parameter ANOVA

Choice parameter (kG, kL, kT, sigma) ~ group * agentivity

8.3.5 CLINICAL EVALUATION¹²

We assessed cognitive ability with the Addenbrooke Cognitive Examination Revised – ACE-r (Mioshi et al., 2006) in control participants at the time of their inclusion in the experiment, and in participants with OCD at the time of their inclusion in the DBS therapy research protocol. Only participants with a score equal or above 80 were included. We assessed anxiety and depression symptoms using the Beck Anxiety Inventory - BAI (Beck et al., 1988) and the Beck Depression Inventory Fast Screen - BDI-FS (Beck et al., 2012) in control participants, participants with OCD on-stimulation, and participants with OCD off-stimulation. Moreover, we assessed long-term effects of STN stimulation on OCD symptoms with the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale - Y-BOCS (Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Delgado, et al., 1989; Mollard et al., 1989) before patients received the stimulation device, and on stimulation at the time of the experiment. We also assessed rapid changes in symptomatology by comparing the Y-BOCS items Resistance (R) and Control (C) on and off stimulation. We compared clinical scores of control participants to participants on-DBS at day 0 of the protocol using T-tests.

8.3.6 ELECTRODES RECONSTRUCTION

We used the Lead-DBS image reconstruction Matlab toolkit (A. Horn et al., 2019; A. Horn & Kühn, 2015) to coregister preoperative MRI with post-operative CT scans. For each patient, we used advanced normalization tools ANTs (B. Avants et al., s. d., 2009; B. B. Avants et al., 2011) to co-register preoperative T1-weighted 3D images with postoperative CT, including a correction for

¹² Note à l'attention des examinateurs : La comparaison des données cliniques entre patients et contrôles a déjà été effectuée dans le chapitre expérimental « décision perceptuelle – EEG on-off », cependant les patients n'étant pas tout à fait les mêmes les chiffres sont repris et mis à jour ici (10 patients sont communs aux deux expériences ; tous les sujets contrôles sont communs).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

brainshift during surgery using the the default option ‘coarse mask’ (Schönecker et al., 2009). Then, based on the preoperative volumes, we used the non-linear segmentation method (Ashburner & Friston, 2005) of the Statistical Parametric Mapping SPM12 (Friston, 2007; Functional Imaging Laboratory, s. d.) to compute a multispectral normalization in the asymmetric nonlinear space ICBM 2009b (Fonov et al., 2009). Then, the PaCER method was applied to automatically reconstruct the DBS electrodes and their directional contacts (Husch et al., 2018). To determine the location of each electrode contact relative to STN subdivisions, we segmented the reconstructed images using the DISTAL atlas (Ewert et al., 2018). Finally, we reconstructed the position of all 9 pairs of electrodes in Figure 37.

8.4 RESULTS

8.4.1 CLINICAL EVALUATION

We compared demographic and clinical data between control participants and patients with OCD at the beginning of the protocol, on-stimulation. Patients had received chronic, continuous STN stimulation for at least 1 year (mean stimulation duration = 6.7 years \pm 95% CI = 1.3). The groups did not differ in terms of age, education level, cognitive level and gender balance (Table 22). No significant difference in clinical scores was found neither between participants with OCD on-stimulation and control participants, indicating a good long-term efficacy of the chronic DBS treatment in this cohort.

	Participants with OCD at J0 M \pm 95% CI (n=13)	Control participants M \pm 95% CI (n=18)	t-statistic	p-value
Age, yr	43.9 \pm 9.9	45.5 \pm 11.0	-0.44	0.66
Education level, yr	15.2 \pm 2.5	16.0 \pm 2.36	-0.88	0.39
ACE-r	93.11 \pm 5.8	95.8 \pm 2.97	-1.51	0.08
BAI	5.9 \pm 3.9	3.65 \pm 4.2	1.51	0.14
BDI-FS	2.62 \pm 2.9	1.71 \pm 2.07	1.07	0.29

Table 22 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD.

CI = 95% confidence interval, ACE-r = Adenbrook Cognitive Examination revised, BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-FS = Beck Depression Inventory Fast Screen, yr = year, M = mean. A p-value \leq 0.05 is considered significant.

Moreover, we assessed the clinical effect of short-term STN DBS switch by comparing OCD patients on and off-stimulation. In terms of OCD symptoms, Y-BOCS score measured before the experiment was lower (mean 13.4 \pm 2.7) than prior to surgery (mean 33.4 \pm 2.74; $t[12] = 11.89$, $p < 0.001$). Yet, a comparison of Y-BOCS sub-scores before and after a 16 hours washout period revealed that STN stimulation did not affect symptoms in the short term (see Table 23Table 2). The reconstructed images of the electrodes show that most of the contacts in the STN are located in our region of interest, the anteromedial STN (Figure 37).

	Patients, before implantation surgery M \pm 95% CI	Patients, after chronic stimulation M \pm 95% CI	Patients, Off stimulation M \pm 95% CI	Patients, On stimulation M \pm 95% CI	t- stat	p-value
Y-BOCS	33.36 \pm 2.61	13.21 \pm 5.86	n.a.	n.a.	12.87	0
Y-BOCS-R	n.a.	n.a.	3.29 \pm 2.04	2.43 \pm 1.6	1.79	0.1
Y-BOCS C	n.a.	n.a.	3.79 \pm 2.47	3.14 \pm 1.8	1.55	0.14
BAI	n.a.	n.a.	5.79 \pm 4.19	4.21 \pm 3.46	1.21	0.25
BDI-FS	n.a.	n.a.	2.21 \pm 2.98	2.43 \pm 2.71	-0.76	0.46

Table 23 - Clinical characteristics of our sample of participants with OCD.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

M = mean; CI = confidence interval, Y-BOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; Y-BOCS R = Y-BOCS Resistance Item; Y-BOCS C = Y-BOCS Control Item; BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-FS = Beck Depression Inventory Fast Screen; n.a. = not applicable. A p-value ≤ 0.05 is considered significant.

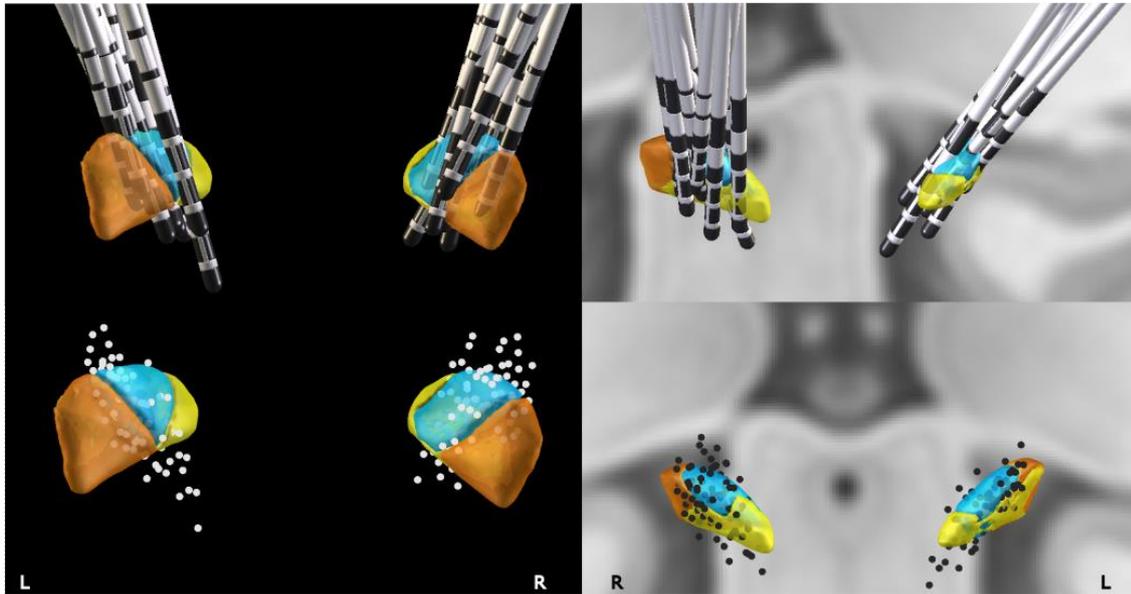


Figure 37 - Localisation of the electrodes and contacts (n=12) in the STN.

The three territories of the STN are represented in orange (motor territory), blue (associative territory) and yellow (limbic territory). The electrodes target the blue-yellow area, where most of the contacts are located. The dots represent each contact after bipolar reconstruction.

8.4.2 CHOICE REPORTS

8.4.2.1 MODEL-FREE ANALYSIS

As a first approach, we checked that all the participants integrated gain, loss and difficulty prospects in each agentivity condition and in each group. We compared the means of the regression coefficients to zero and found that all the groups took all the parameters significantly into account, in all conditions of agentivity (see Figure 38). Then, we checked for differences between agent and non-agent conditions in each group. We found no difference on the integration of gain (β_g) and loss (β_l), however we found that β_a were significantly different between agent and non-agent conditions in the control group ($T[17] = -2,33$, p-value = 0.032) and in the on-DBS group ($T[12] = -2,48$, p-value = 0.029). In these groups, participants were more conservative respectively to the difficulty in the agent condition, when they were in charge of performing the cognitive challenge, than in the non-agent condition, when the computer was in charge of doing the challenge.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC
 Partie II. Études expérimentales

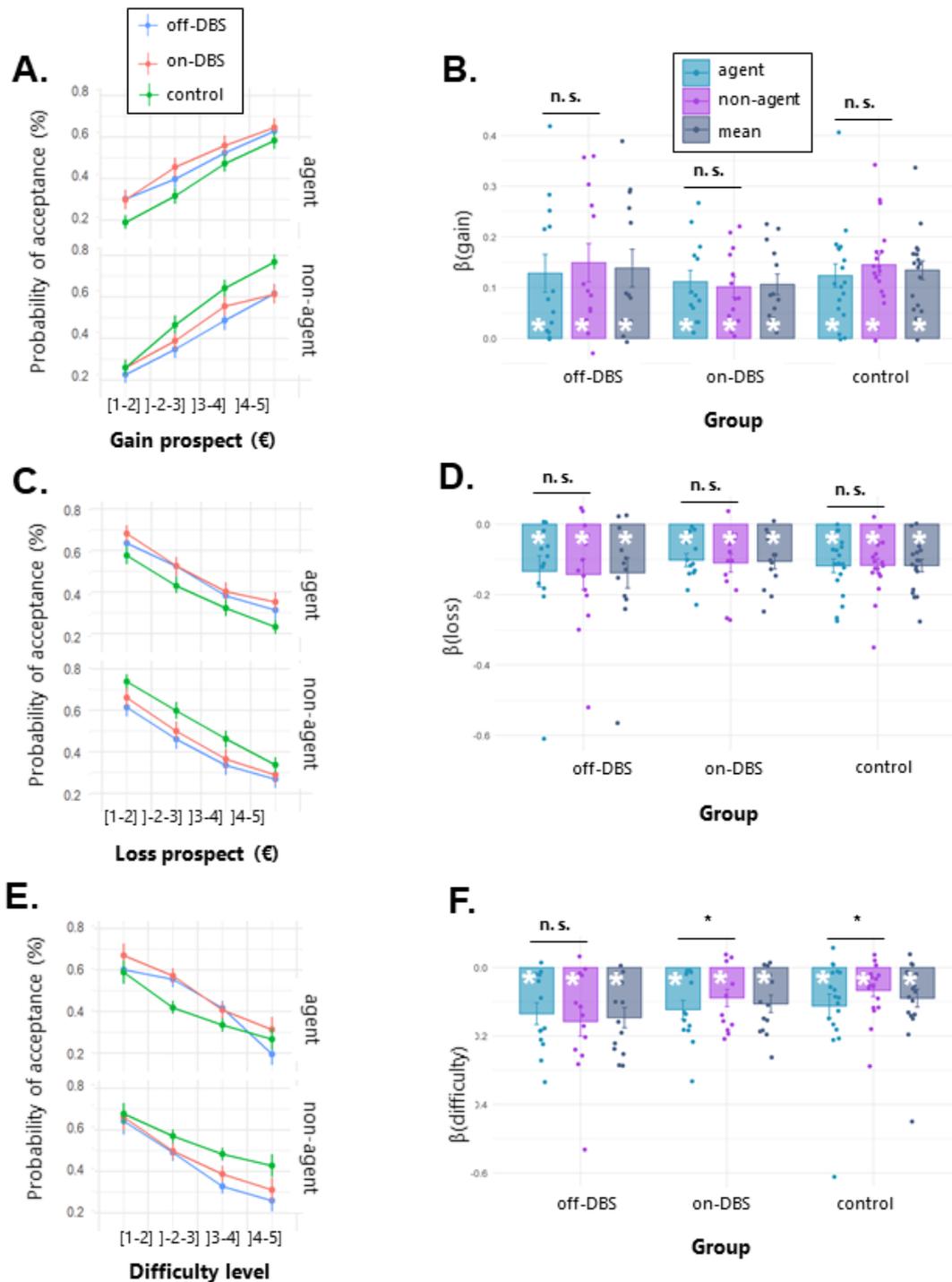


Figure 38 - Regression coefficient of $p(\text{accept})$ on gain, loss, difficulty in agentivity condition, comparing groups.

On the left, probability of accepting the challenge as a function of gain prospect (€) (A), loss (€) (C) or difficulty - inverse of target size (E). Elements related to the control group are in green, participants off-stimulation in blue, participants on-stimulation in red. The dots are binned data averaged across subjects and error bars represent inter-subject SEM ($n=13$ in on and off-DBS conditions, $n=18$ in the control group). On the right, regression coefficient of the probability of acceptance on gain - β_g (B), β_{loss} (D) and $\beta_{\text{difficulty}}$ (F) in each agentivity condition (elements in blue are related to agent condition and purple to non-agent condition, grey is the mean between agent and non-agent). Each dot represents the mean for one subject. Error bars represent the standard error. White stars in the bars indicate significance ($p < 0.05$) using two-sided, one-sample Student's t-test against zero. White dots indicate a tendency ($0.1 < p\text{-value} < 0.05$). The "ns" (resp. "*" represent the absence (resp. presence) of significant differences between agent and non-agent conditions.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Overall, we found no visible difference in the probability of acceptance between agent and non-agent conditions in both patients groups, however we did find a significant difference in the control group ($t[17] = -2.27$, p -value = 0.036, Figure 39) confirming that control participants were more conservative in the agent condition than in the non-agent condition. As a consequence, the choice model analysis considered the agentivity condition (see below). We found no difference in the probability of acceptance due to the stimulation ($t[12] = -0.095$, p -value = 0.36).

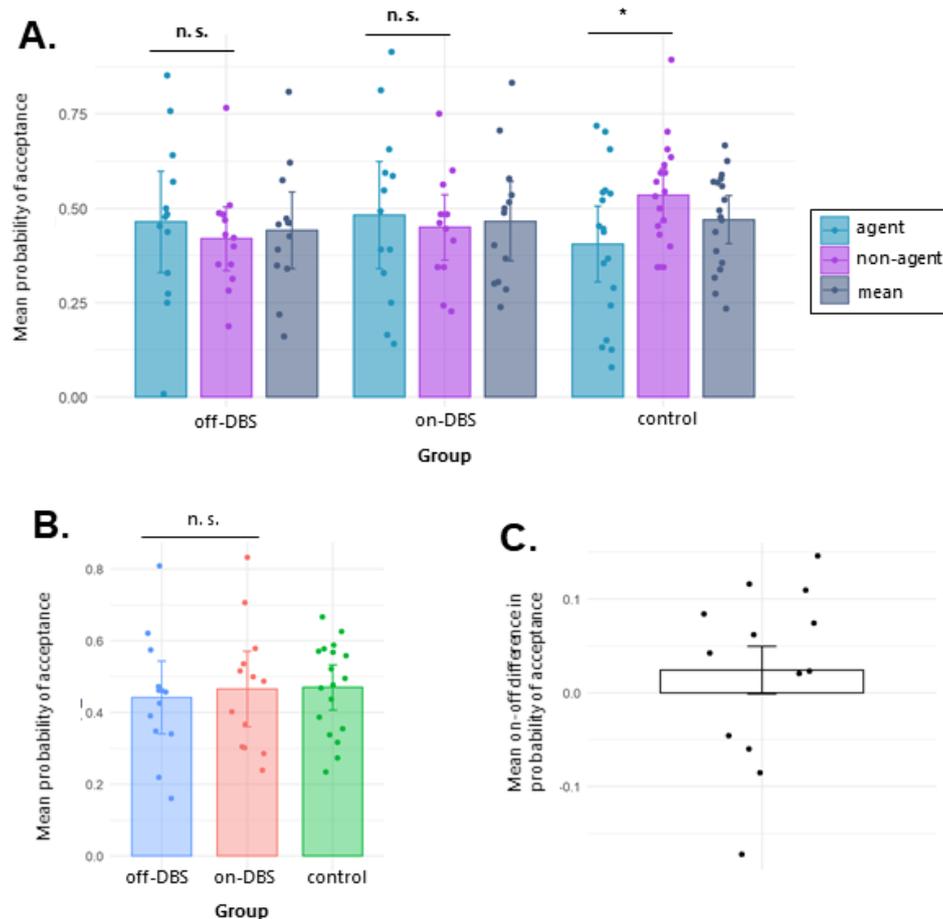


Figure 39 – Mean probability of acceptance, and on-off difference in the probability of acceptance.

A. and **B.** represent the mean probability of acceptance, grouping different parameters (resp. group and agentivity, and group) with the confidence interval. Each dot represents the mean for a single participant. The bars with n.s. (resp. *) represent non-significant (resp. significant) paired t-tests indicating the absence (resp. presence) of a difference between the agentivity conditions. **C.** represents the difference between the probability of acceptance off-DBS and on-DBS. The dots are the difference for a single participant with OCD. The error bar represents the confidence interval of the mean across all participants.

8.4.2.2 MODEL-BASED ANALYSIS

The objective of the task is to maximize the monetary amount at the end of the trials. There is a possibility that the performance at the task fluctuates during the trials; in this case the subject can adapt their behavior to reach the objective. In order to account for the adjustment of the goal-oriented behavior as a result to previous choices feedback, we fitted a choice model based on the integration of gain, loss, difficulty and the probability of success on previous trials (Vinckier et al., 2018) to compute the probability of acceptance. We extracted the weight parameters of gain (kG), loss (kL), time drift (kT) and difficulty (sigma, weight of the difficulty level, inverse to the target's

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

size, in the inference function defining the probability of success based on the target size), for each participant, separately in and agent and non-agent conditions, and separately for control participants, participants with OCD off-stimulation, and on-stimulation (Figure 40). We compared those coefficients in the different group and agentivity conditions using a 2 way-ANOVA (see detailed results in SI Table 26). We found no difference on kG nor σ in any condition, indicating that all participants took the gain and difficulty into account in the same way, regardless of the group or the agentivity condition. However, we did find effects of the stimulation of the amSTN on the loss parameter kL (effect of stimulation $F[2, 82] = 6.27, p < 0.01$) and the time drift parameter kT (interaction between agentivity and session $F[2, 82] = 3.86, p\text{-value} = 0.025$). To examine the differences between the conditions, we performed post-hoc tests, showing that there was a significant difference in kL between control participants and participants with OCD on-DBS ($p\text{-value} = 0.012$, adjusted $p\text{-value} = 0.036$), and a very significant difference between control participants and participants off-stimulation ($p\text{-value} < 0.01$, adjusted $p\text{-value} < 0.01$). For kT , post-hoc tests indicated that in the agent condition, there was a significant difference between control participants and participants off-stimulation ($p\text{-value} < 0.01$, adjusted $p\text{-value} = 0.014$), indicating an increased time drift in the decision culminating in control participants.

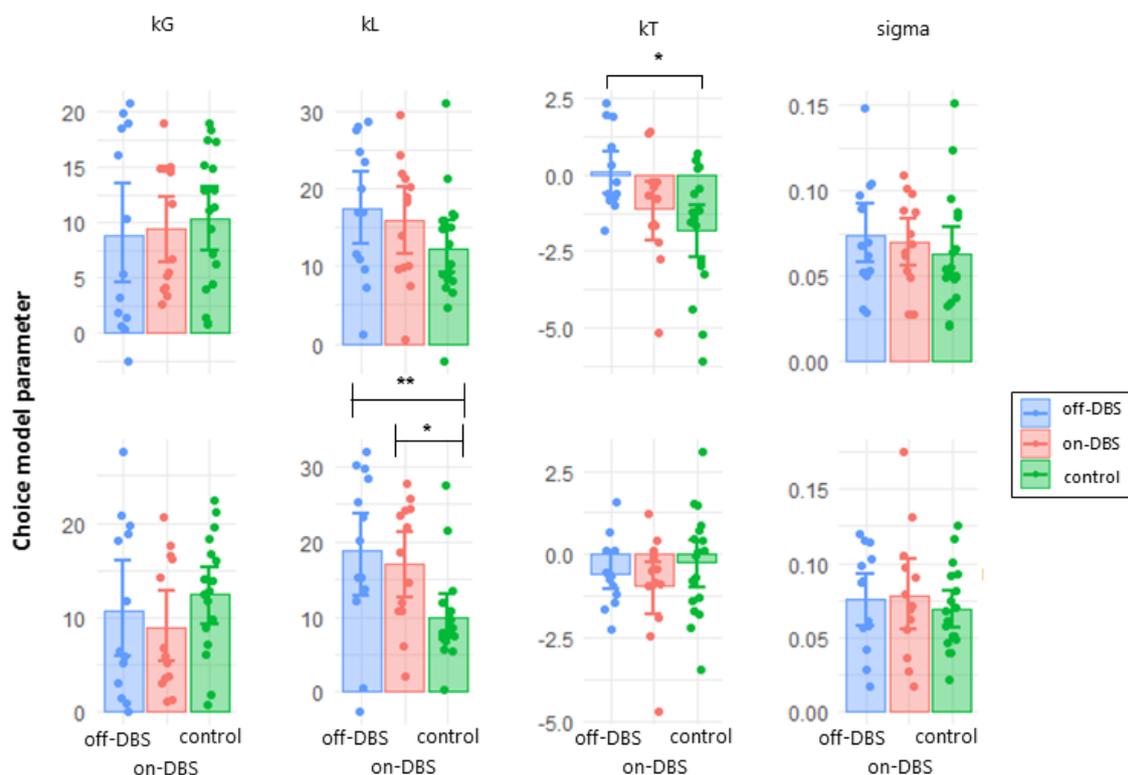


Figure 40 - Choice model parameters kG , kL , kT and σ for control participants and participants with OCD on and off-stimulation.

The stars indicate significant differences between values or groups of values (* for $p\text{-value} < 0.05$ and ** for $p\text{-value} < 0.01$). Top : agent condition, bottom : non-agent condition.

8.4.3 PERFORMANCE

Confidence reports refer to a metacognitive judgement relative to a first level cognitive process. In our case, the first level process is the cognitive challenge. As a consequence, comparing confidence

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

reports requires controlling the performance in the cognitive challenge. We did not analyze performance per se, rather controlled that the performance level was equivalent between group to allow for the comparison of confidence. Because of the way the task is build, we expected that the performance of participants with OCD on-stimulation and control participants would be equal, because of the training and calibration procedure. However, the examination of the observed performance showed that the probability of succeeding in the challenge was significantly different given the group (see Figure 44 and Table 30). Post-hoc tests showed that control participants performed significantly worse than participants off-stimulation. We checked for a learning or fatigue effect in the probability of success in all tree groups but found no such effect (SI Figure 45). The overall lower probability of success in the group of control participants is not explained by learning nor fatigue; in this group, the probability of success remains lower from the first to the last block. Participants off-DBS and on-DBS showed no visible difference in time.

Digging deeper in the first level performance, we also compared the mean feedback, accounting for both the choice to accept or reject the challenge, and the choice attributes of gain and loss. Using an ANOVA to compared the feedback between on- and off-DBS participants in both agentivity conditions, we found no difference in the overall mean feedback between any of the group. However, using paired t-tests, we found that in the control group, the agentivity had a significant effect on the mean feedback (see SI Figure 46, Table 31 and Table 32). Control participants significantly underperformed the computer (i.e. underperformed in the agent condition). As a consequence, it would not have been correct to compare the confidence in the control group. However, as our primary focus of interest was the effect of the STN stimulation on confidence reports, we decided to carry on with the analysis of confidence reports between the off-DBS and on-DBS only.

8.4.4 CONFIDENCE REPORTS

We analyzed the regression coefficients of the confidence reports on gain, loss and difficulty prospects between participants with OCD off- and on-stimulation. We found that the significances of regression coefficients were heterogeneous across agentivity conditions and groups (Figure 41). However, overall, we found no significant difference between agent and non-agent condition on β_g , β_i , β_d in any of the groups. As a consequence, we computed the mean of the coefficients between the two agentivity conditions to test their significance. We found that the confidence report reflected β_g in both off-DBS ($t[12] = 2.48$, $p\text{-value} = 0.029$) and on-DBS ($t[12] = 2.61$, $p\text{-value} = 0.023$) groups ; β_i was reflected significantly in all groups ($t_{\text{off}}[12] = -2.24$, $p\text{-value} = 0.044$; $t_{\text{on}}[12] = -3.09$, $p\text{-value} < 0.01$) ; and β_d was reflected significantly in the on-DBS ($t[12] = -2.32$, $p\text{-value} = 0.039$) group, but not in the off-DBS group ($t[12] = -1.84$, $p\text{-value} = 0.090$).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

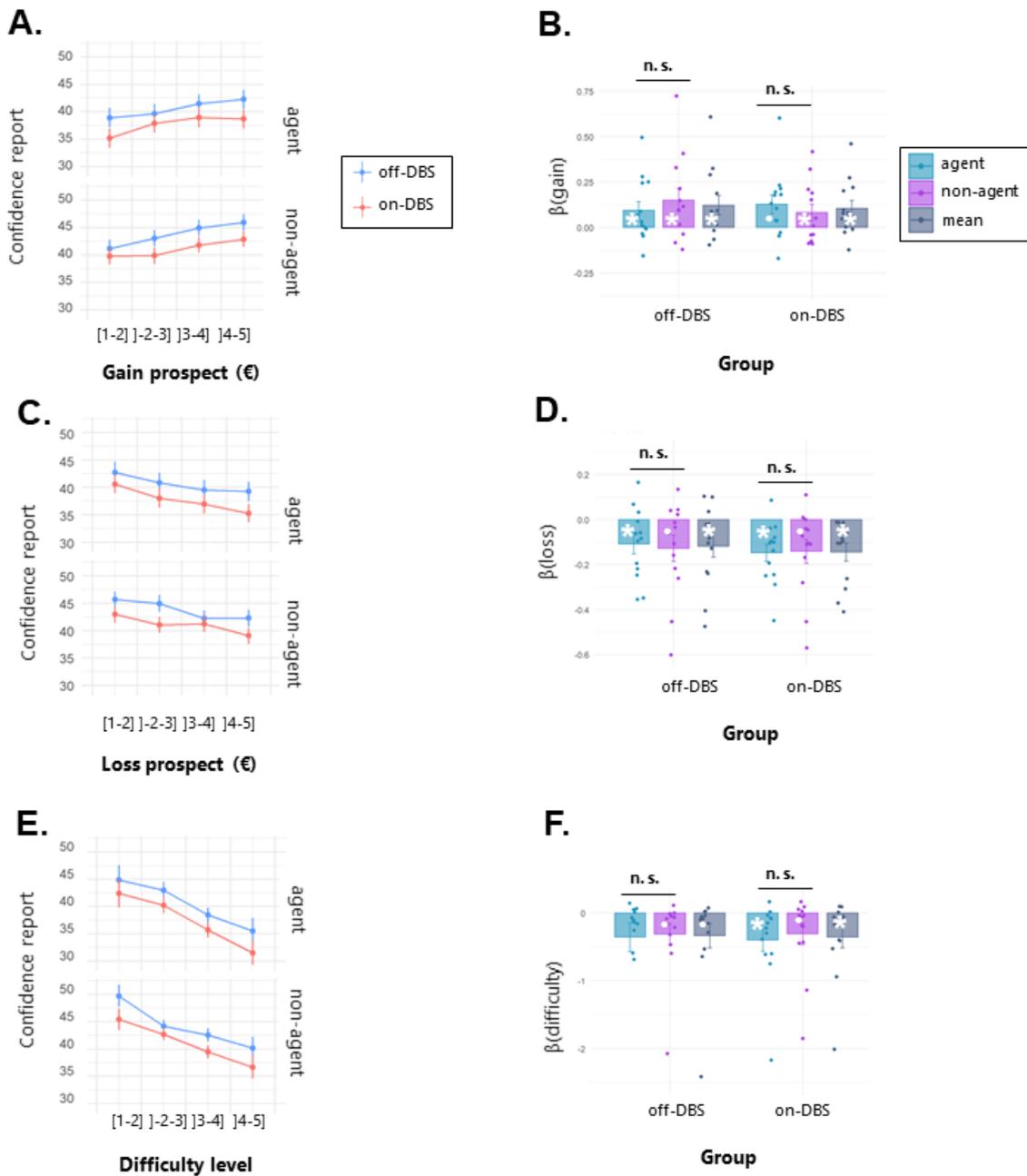


Figure 41 - Regression coefficient of confidence on gain, loss, difficulty in agentivity condition, comparing groups.

On the left, mean confidence report as a function of gain prospect (€) (**A**), loss (€) (**C**) or difficulty - inverse of target size (**E**). Elements related to participants off-stimulation are in blue, participants on-stimulation in red. The dots are binned data averaged across subjects and error bars represent the confidence interval of the mean ($n = 13$ in on and off-DBS conditions). On the right, regression coefficient of the probability of acceptance on gain - β_g (**B**), β_{loss} (**D**) and β difficulty (**F**) in each agentivity condition (elements in blue are related to agent condition and purple to non-agent condition, grey is the mean between agent and non-agent). Each dot represents the mean for one subject. Error bars represent the standard error. White stars in the bars indicate significance ($p < 0.05$) using two-sided, one-sample Student's t-test against zero. White dots indicate a tendency ($0.1 < p\text{-value} < 0.05$). The "ns" (resp. "**") represent the absence (resp. presence) of significant differences between agent and non-agent conditions.

Overall, we found no visible difference in confidence reports between agent and non-agent conditions in both patients groups ($t[17] = -2.65$, $p\text{-value} = 0.017$, Figure 42 A). As a consequence, we decided to not consider agentivity in the upcoming analyses. Moreover, we found a significant difference in the overall confidence level due to the STN stimulation ($t[12] = 2.41$, $p\text{-value} = 0.033$,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC
Partie II. Études expérimentales

Figure 42 B and C), indicating that participants with OCD on-DBS were less confident than participants with OCD off-DBS.

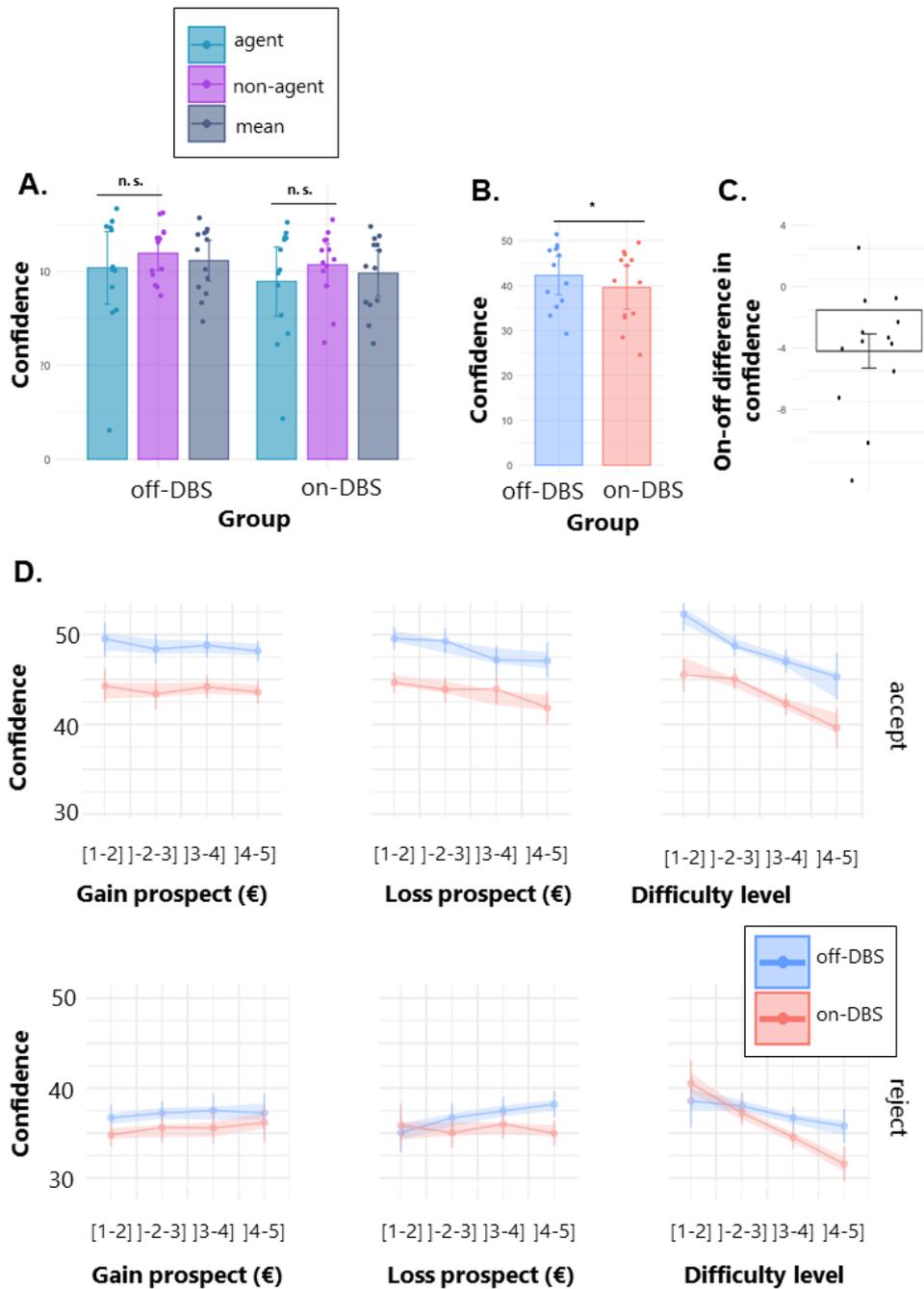


Figure 42 – Confidence report plots in participants with OCD on- and off-DBS.

A. Mean confidence report in the different agentivity conditions and groups. **B.** Mean confidence in groups, showing a significant difference (paired T-test). **C.** Mean of the on-off difference in confidence reports. For A, B and C, the dots represent individual mean for each subject, the bar represents the mean and the error bar represents the confidence interval of the mean. The n.s (resp. *) represents a non-significant (resp. signif) paired T-test, with p -value ≥ 0.05 (resp. < 0.05). **D.** Mean confidence in groups, as a function of gain, loss and difficulty, in accept or reject conditions. The lines, dots and error bars represent the mean and confidence interval of the binned data. The ribbon represents the confidence interval of the model fit.

Finally, we gathered all the parameters into a single linear mixed effect model of confidence defined as a function of the gain, loss and difficulty, the group, and the choice to accept or reject the

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

challenge (Figure 42 D). All the results are given in SI Table 33. We found effects of the choice, the loss, interaction between choice and loss, and interaction between choice and difficulty (see details in SI Table 33). Moreover, concerning the effects of the stimulation, we found a main effect of the stimulation ($t = 2.13$, $p\text{-value} < 0.031$), interaction between choice and stimulation ($t = -3.17$, $p\text{-value} < 0.01$), interaction between stimulation and difficulty ($t = -3.03$, $p\text{-value} < 0.01$), and a double interaction between choice, group and difficulty ($t = 2.25$, $p\text{-value} = 0.025$). Post-hoc tests are described in details in SI Table 34. Concerning the main and interaction effects of the stimulation, the tests indicated that participants off-stimulation were more confident than participants on-stimulation; when the challenge was accepted, the difference of confidence between participants off-stimulation and on-stimulation was greater than when the challenge was rejected, although the difference was significant in both choice conditions (additive interaction); when the stimulation was on, confidence was more sensitive to the difficulty than when the stimulation was off; when the challenge was rejected, the difference in the trend of difficulty between on- and off-stimulation was significant, showing an increase in confidence sensitivity to the difficulty; whereas when the challenge was accepted, there was no difference in the trend of the difficulty between on and off.

8.4.5 MOOD REPORTS

As there was only 1 trial out of 4 with mood reports, and as we did not have hypotheses on changes of mood related to agentivity, we decided to pool together the agent and non-agent conditions to increase statistical power. Using the same linear regression method as before, we found that none of these parameters were accounted for in the mood reports (all $p\text{-values} > 0.05$). Considering that the emotional state was expected to be related to the success in the cognitive challenge, and was supposed to influence the choice to accept or reject the challenge, we tested the relationship between choice and success on mood reports in the different groups (Figure 43 – Mean mood reports in various conditions.). The ANOVA showed main effects of success ($F[1,164] = 21.8$, $p\text{-value} < 0.01$) and group ($F[2,164]$, $p\text{-value} = 0.01$) on the mood reports, as well as an interaction between the success and the choice ($F[1,164] = 7.17$, $p\text{-value} = 0.008$, SI Table 35). Post-hoc tests revealed that overall, mood reports were significantly higher in participants with OCD on-stimulation than in control participants ($p\text{-value} = 0.006$, adjusted $p\text{-value} = 0.019$), confirming the implication of the STN in the modulation of mood. As expected, the mood was also significantly higher when the challenge was a success ($p\text{-value} < 0.01$, adjusted $p\text{-value} < 0.01$). Finally, when the challenge had been accepted, then the mood reports were significantly higher when the trial was successful than when it was not successful ($p\text{-value} < 0.01$, adjusted $p\text{-value} < 0.01$). However, when the challenge had been rejected, the mood did not change significantly.

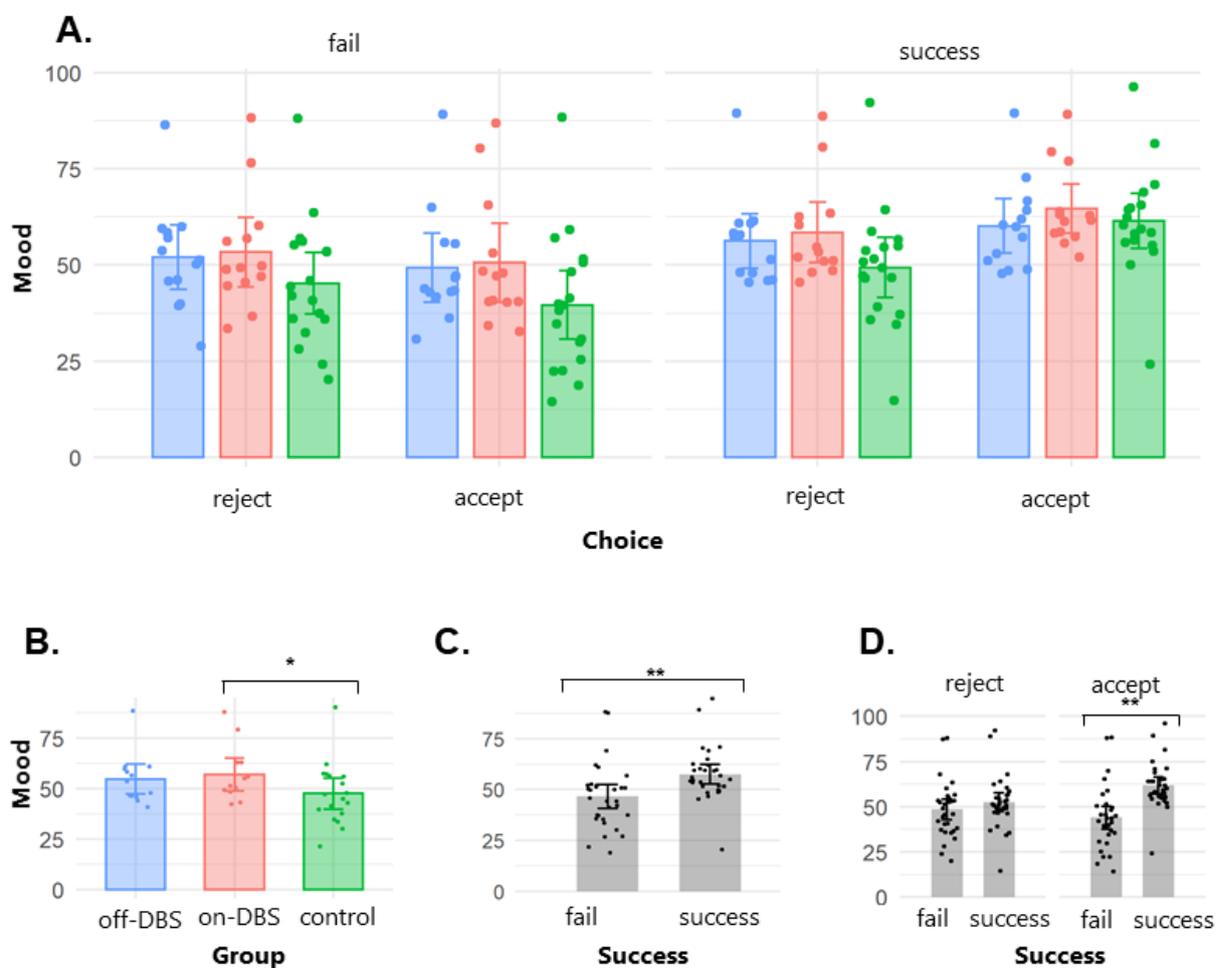


Figure 43 – Mean mood reports in various conditions.

A. Mood as a function of choice, in the different groups, when the challenge is a failure (left) or a success (right). For the sake of clarity, the significance results of the linear mixed-effects model are not represented here, but in the next three plots. **B.** Mood as a function of group, showing a higher mood in participants on-DBS compared to control participants. **C.** Mood as a function of success, showing a higher mood when the challenge is a success. **D.** Mood as function of success, when the challenge was rejected (left) or accepted (right): when the challenge is accepted, the mood is significantly higher when the participant succeeds. Participants with OCD off-stimulation are in blue, participants on-stimulation are in red, and control participants are in green. The bars are the mean per group, dots are the mean per participant and condition, and the error bars are confidence intervals. On B, C and D, the stars indicate significance of the effect (* for p-value < 0.05, ** for p-value < 0.01) of the 3-way ANOVA mood ~ choice * success * group.

8.5 DISCUSSION

8.5.1 THE CHOICE BEHAVIOR DIFFERS ACCORDING TO AGENTIVITY

Our results confirm that participants considered all the dimensions of choice: gain, loss, and difficulty when making their decision to accept or reject the cognitive challenge. This confirms the findings of Vinckier and colleagues in healthy participants and Cecchi and colleagues in participants with epilepsy (Cecchi et al., 2022; Vinckier et al., 2018). Moreover, we found that the sensitivity to the agentivity condition had an influence on the choice: in both control participants and participants on-stimulation, participants were more sensitive to the difficulty when they were in charge of stopping the ball themselves (agent condition), and less sensitive to the difficulty when

the computer stopped the ball (non-agent condition). This indicates that the participants expected their performance level to be sensitive to the difficulty, whereas they expected less sensitivity from the computer. Overall, control participants rejected significantly less the challenge in the agent condition than in the non-agent condition. Using the choice model, we showed that the choice accounted for the agentivity condition by influencing the time drift of the choice. Indeed, we found an interaction between agentivity and the group: in the agent condition, control participants refused significantly more in time, whereas they did not change their choice in the non-agent condition. This may account for a time adjustment related to the self-monitoring: control participants may adjust their expectations and therefore their choice according to their subjective experience of the task in the previous trials. Interestingly, this time drift happened in the choice behavior, although there was no drift in the performance at the cognitive challenge in any of the groups.

8.5.2 SWITCHING STN STIMULATION OFF INCREASED SENSITIVITY TO MONETARY LOSS COMPARED TO CONTROLS

Thanks to the subjective utility model (Vinckier et al., 2018), we extracted individual weights for gain, loss, and difficulty for each subject and in each condition. Comparing those weights, we found no difference in the weight of gain (kG) in the probability of acceptance between patients and controls, nor any effect of the difficulty level (σ). However, the STN stimulation changed the weight of monetary loss in the choice (kL): overall, the weight of loss was significantly higher in non-stimulated patients than in control participants. In their work with participants with OCD in a gambling task, George and colleagues found a diminished sensitivity to positive outcome that they interpret as risk aversion (George et al., 2019). We found no such difference in the sensitivity to positive outcome (in our case, monetary gain too), however we found a higher sensitivity to the loss prospect which can also be interpreted as a risk aversion in participants with OCD. The difference in kL was reduced, although still significant, between stimulated patients and controls. It can be inferred that STN stimulation in participants with OCD reduces the sensitivity to loss and normalizes patients' behavior. The results also align with those of Sip and colleagues comparing participants with OCD off- and on-medication to control participants, showing that participants off-medication were averse to monetary loss and that medication reduced the loss aversion (Sip et al., 2018). Moreover, we extend those results showing that risk aversion also occurs when the probability is not random, as in a gambling task, but guided by the self-estimated performance of a participant or the computer.

These results support a causal role of the NST in multi-attribute decision-making. They align with other studies showing a normalization effect on decision-making through NST stimulation in participants with Parkinson's disease, which varies depending on the attribute: better accounting for gain and effort in accepting a challenge (Atkinson-Clement et al., 2019), better accounting for value, especially losses (Seymour et al., 2016). Furthermore, new insights are provided regarding the modulation of the choice time drift, which is increased by stimulation.

8.5.3 SWITCHING STN STIMULATION ON DECREASED CONFIDENCE REPORTS COMPARED TO OFF: AN ADAPTATIVE MECHANISM?

We could not compare confidence directly between the control group and groups of participants with OCD. Indeed, by design, the difficulty level of the cognitive challenge was adjusted to achieve equal performance across the groups through the training session. However, we observed that cognitive challenge performance in the recording sessions was significantly lower in control participants. As the literature indicates that performance is a confounding factor that needs to be equalized when evaluating confidence judgments related to that performance, we chose not to compare confidence between the control group and the groups of participants with OCD (Fleming & Lau, 2014; Rouy et al., 2023). However, we reasoned that one might expect an ideal observer's confidence level in the challenge to depend mostly on the subjective probability of success, which is itself inferred from the announced difficulty of the challenge. Additionally, recent studies have shown that in decisions under risky conditions, meaning those involving a probability of outcome rather than certainty, confidence judgments also incorporate other elements besides the probability of success (da Silva Castanheira et al., 2021). As a consequence, we modeled confidence as a function of the choice attributes and the choice to accept or reject the challenge. Our results showed that confidence judgment integrate both the choice and the loss prospective, but not with the reward prospect.

Concerning the effect of STN stimulation in participants with OCD, our results show that overall, the stimulation reduces confidence, for the same performance level in the cognitive challenge. This is counterintuitive: as OCD is known for a negative bias of confidence (Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017), we had expected that given the effect of symptoms reduction in participants, the stimulation might also bias positively confidence. Furthermore, we observed interactions between choice, stimulation and the difficulty. Stimulation increased confidence sensitivity to the challenge difficulty: confidence decreases more rapidly as the difficulty level increases. Moreover, when the challenge was declined, the slope related to difficulty was augmented by the stimulation. Conversely, when the challenge was accepted, the slope was not modulated by stimulation (although it was larger than in both stimulation conditions for a declined challenge). At this stage, it is not possible to determine whether this confidence modulation aligns with normalization towards the behavior of control participants. However, the results show that the confidence reports of participants with OCD on-stimulation are closer to those of an ideal observer compared to the behavior of participants off-stimulation.

8.5.4 SWITCHING STN STIMULATION ON INCREASES MOOD COMPARED TO CONTROL SUBJECTS

Our results showed that gain, loss, and difficulty were not significantly considered in mood modulation. However, as the previous study by Vinckier and colleagues revealed a reciprocal relationship between mood and feedback (Vinckier et al., 2018). We analyzed mood based on the choice to accept and the probability of success, which were the two determinants of monetary feedback. As expected, we confirmed that success in the challenge increased mood, this effect being amplified when the challenge had been accepted. This is likely driven by the fact that outcome history directly influence mood and vice-versa.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

In line with various studies showing that STN stimulation modulated mood in participants with Parkinson's disease (Accolla & Pollo, 2019; Buot et al., 2013; Campbell et al., 2012; Castrioto et al., 2014; Okun et al., 2014), and positively influenced affective reports in participants with OCD patients (Polosan et al., 2019), our results also showed that the stimulation increased mood reports in participants with OCD.

8.5.5 LIMITATIONS

Our study has several limitations. First of all, our task was supposed to equate performance at the challenge between groups, which was not the case. In order to mitigate the risk to contaminate our results, we decided to exclude the control group of the confidence analysis. One can also note that in participants with OCD, medication, DBS parameters, electrodes positions, and volume of tissue activated differed between individuals. This is commonly the case in studies involving STN DBS, for any pathology, as the optimal treatment is obtained after 3 months to one year of personalized follow-up. However, we checked the localization of the implants by reconstructing the image based on IRM and CT-scans, and assessed the long-term effect of the stimulation using the clinical scores, all of it indicating the pertinence of the implantation area in the STN.

8.6 CONCLUSION

In this study, we used the opportunity of a clinical trial of Deep Brain stimulation of the STN in participants with OCD to investigate the causal role of the STN in multi-attribute decision, confidence, and mood reports. By contrasting behavioral reports of control subjects and participants with OCD on- and off-stimulation, we confirmed a causal role of the NST in multi-attribute decision, confidence and mood. We showed that STN DBS normalizes risk aversion and confidence reports, and increases mood reports, possibly explaining positive clinical outcomes of the therapy on OCD, a disease known for deficits in decision-making and confidence. To our knowledge, this is the first study characterizing the role of the anteromedial territory of the STN in multi-attribute decision and prospective confidence using a causal approach.

8.7 SUPPLEMENTARY INFORMATION

8.7.1 PARTICIPANTS

Subject	Sex	Age	Education
ctr-01	F	29	20
ctr-02	F	46	20
ctr-03	M	30	18
ctr-04	F	29	12
ctr-05	M	53	12
ctr-06	F	24	12
ctr-07	F	59	12

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Subject	Sex	Age	Education
ctr-08	M	52	15
ctr-09	F	33	15
ctr-10	F	35	17
ctr-11	M	57	17
ctr-12	F	48	17
ctr-13	F	53	18
ctr-14	F	61	15
ctr-15	F	48	17
ctr-16	F	51	18
ctr-17	M	32	15
ctr-18	M	46	15

Table 24 - Control participants.

M = male, F= female. Age is in years. Education level is in years.

Subject	Sex	Age	Education	OCD subtype	Disease duration	Stimulation characteristics	Stimulation duration	Y-BOCS baseline	Y-BOCS at recording	Treatment at recording
dbs-01	M	56	12	C, ex-Tourette	18	Contacts 1,2 and 5,6 - 2,5 V - 80 Hz	17	37	17	Temesta, Floxyfral, symbicort
dbs-02	F	51	15	W	15	Activa PC, Medtronic electrodes 33-89 left el. 5+6- (bipolar) 4,8 V 70Hz 60µs; right 1+2- 5,5V 70Hz 60µs	11	36	18	Fluoxetine, Atarax 25, Cacit D3 – 1, Pentaprazole, Gaviscon
dbs-04	F	39	17	C	21	Contacts 1,2 (right STN) and 9,10 (left STN) (neg) , IPG +; 2,2V, 60 µs, 70 hz; 2,63V battery	6	30	21	Venlafaxine
dbs-05	F	43	12	W	18	Ventral contacts: 0,1 (right STN) et 8,9 (left STN) (neg) , IPG +; 1.7V, 60µs, 130 hz; battery 3.00V ; 130 Hz	7	30	1	None
dbs-06	F	27	12	C	17	Left STN: L3 (6-7 à 50-50%) = at 1,8mA, 60µs++, 130Hz. Right STN : L3 (5 à	2	31	20	Clomipramine, lamotrigine, curacne

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Subject	Sex	Age	Education	OCD subtype	Disease duration	Stimulation characteristics	Stimulation duration	Y-BOCS baseline	Y-BOCS at recording	Treatment at recording
						100%) = at 1,6mA, 60µs++, 130 Hz				
dbs-07	M	46	17	W	29	L2, radial, 1,7mA, 30µs, 130 Hz	1	32	10	Clomipramine, Fluoxetine, omeprazole
dbs-08	M	31	15	C	20	2,8mA, 30 µs, 130 Hz bilateral – contact levels L2, 3	2	31	13	Clomipramine, Fluoxetine, Aripiprazole, Oxazepam, Tadalafil
dbs-09	F	50	20	W	11	Active contacts 0,1 (left) et 4,5 (right); 1,8V, 60µs 130 Hz	12	36	8	None
dbs-10	F	40	15	C	24	contacts 0,1 (STN right) and 4,5 (left STN) at 2,6V, 60µs, 130 Hz	9	34	20	Lexothyrox
Dbs-11	F	47	15	C	30	Contacts eg (IPG+) left 5,6,7, - 4.1 mA, 30 µs, 130 Hz ; right 13,14,15 4.0 mA, 30 *s, 130 Hz	5	34	6	Fluoxetine, L-thyroxine.
dbs-12	F	57	18	W	20	30µs, 130 Hz : left STN (marker post-lat) :L3 (ring mode), 1,7 mA. right (marker medial) L3 (ring mode) , 1,7 mA	1	35	12	Fluoxetine, clomipramine, haldol, levothyrox, lexomil, melatonin, terdyferon.
dbs-13	F	34	15	C	15	L2 (ring mode) bilatateral at 1,7mA, 30µs, 130 Hz/ Vercise PC.	1	37	11	None.
dbs-14	F	50	15	C	5	contacts 2,6 at 1,8V, 60µs, 130 Hz; battery = 2,97V	13	32	11	Effexor, Verartan, Utrogestran, Estreva

Table 25 – Participants with OCD clinical data.

F = female; M = Male. Age is in years. Education level is in years. OCD subtypes include checking (C) and washing (W). Duration of disease (from onset to time of surgery) is in years. Duration of chronic stimulation is in year, from the time of surgery to the time of the recording. Y-BOCS at baseline is before the surgery. N.A.: data not available.

8.7.2 BEHAVIORAL TASK¹³

This task has been designed and described in the GIN team by Cecchi and colleagues (Cecchi et al., 2022), as a consequence the task description here is very similar to the one in the referred article.

8.7.2.1 CHOICE TASK

The choice task began with the presentation of an offer consisting of three dimensions: a monetary gain prospect (represented by a number of 10-cent coins for a total amount of 1 to 5 €), a loss prospect (represented by red-crossed out 10-cent coins, range: 1 to 5 €), and the upcoming challenge difficulty (represented by the size of a target window located at screen centre, range: 1–5 corresponding to 75–35% theoretical success, the larger the size, the easier the challenge; see training section for further details about how the difficulty level was adjusted to each participant). Moreover, the colour of the centre target indicated the agentivity condition: in the trials with the blue target, the participant was in charge of stopping the ball. In the trials with the purple target, the computer would stop the ball automatically. In the latter case, the participant had to decide whether to trust the performance of the computer or not. Subjects were asked to accept or reject this offer by pressing a left or right button depending on where the choice option (“yes” or “no”) was displayed. Subjects’ choice determined the amount of money at stake: accepting meant that they would eventually win the gain prospect or lose the loss prospect based on their performance in the upcoming challenge, whereas declining the offer meant playing the challenge for minimal stakes (winning 10 cents or losing 10 cents). The sequence of trials was pseudo-randomized such that all possible combinations of the three dimensions (gains, losses, and challenge difficulty), continuously sampled along four intervals ([1-2], [2-3], [3-4], and [4-5]), were displayed for one participant across sessions. The positions of gain and loss prospects were randomly determined to be either displayed on top or bottom of the screen, and similarly, the choice options (“yes” or “no”) were randomly displayed on the left or right. Subjects had a free time delay to accept or decline the offer. If they declined the offer, a 500 ms screen displayed the new offer (only gains and loss prospects changed to 10 cents each, so that participants performed the challenge for a minimal stake). By doing so, the challenge was performed regardless of the choice answer, to prevent participants to eventually reject more offers to decrease the experiment duration.

8.7.2.2 CONFIDENCE RATING

After the choice task and before the cognitive challenge, a confidence rating screen was presented to the subjects. They had to evaluate how confident they were about winning the upcoming cognitive challenge by answering the question “Do you think you are going to win?”. A movable cursor on a horizontal scale, going from “Not sure” on the left to “Sure” on the right, was positioned by subjects to indicate their feeling of prospective confidence (agent condition) or their estimation of the probability that the computer succeeds in the challenge (non-agent condition).

8.7.2.3 COGNITIVE CHALLENGE AND FEEDBACK

The challenge started 200 ms after the participant confirmed their confidence rating. A ball appeared on the left of the screen and moved, horizontally and at constant speed, towards the target at the center of the screen (corresponding to the target window in the choice task). In half

¹³ Note à l'attention des examinateurs : cette description est une reprise à l'identique de l'article précédent.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

of the trials, the target was coloured in blue, corresponding to the “agent condition”: participants were asked to press the confirmation button when they thought the ball was inside the target. In the other half of the trials, the target was coloured in purple, corresponding to the “non-agent condition” where the ball was automatically stopped by the computer. In all trials, the ball reached the center of the target after 1 s. The size of the target window therefore corresponded to the margin of error tolerated in the participant’s response time (i.e. the difficulty of the trial): the larger the target, the greater the tolerated spatiotemporal error was to consider a trial as successful, and therefore the easier was the trial. Importantly, the moving ball could only be seen during the first 500 ms (half of the trajectory), and participants had to extrapolate the last 500 ms portion of the ball’s trajectory to assess whether the ball had reached the target or not. After the participant had used the confirmation button, a feedback was given about their performance or payoff after the challenge. The accumulated amount of money earned by the participants during a block was displayed at the end of each block.

8.7.2.4 MOOD RATING

In 25% of the trials (i.e. in 16 out of 64 trials, equally balanced between agent and non-agent condition), the cognitive challenge was followed by a mood rating task. Subjects were explicitly asked to rate their mood by answering the following question: “how do you feel right now?”. Subjects had to answer by moving a cursor from left (very bad) to right (very good) along a continuous visual analog scale (100 steps) with left- and right-hand response buttons. They were explicitly told to take as a reference of the middle scale their mood state at the beginning of the first block. The initial position of the cursor on the scale was randomised to avoid confounding mood level with movements’ quantity. The position of mood ratings across trials within a session was evenly distributed and pseudorandomized so that mood ratings were not predictable for the participants, with the additional constraints that two mood ratings were spaced by a minimum of two trials and a maximum of six trials. It occurred only in one quarter of the trials to avoid irritating the participants and to leave time for mood report.

8.7.2.5 TRAINING AND DIFFICULTY CALIBRATION

Before the main experiment, a training phase – divided into three steps – familiarised participants with all subparts of the task. In the first step, participants were familiarised with the challenge by performing 28 trials with a tolerated margin of error from ± 130 to ± 80 ms (56 trials if the accuracy of the first 28 trials was below 50%). Each training trial was followed by feedback informing whether the challenge was successful (‘ok’ in green) or missed (‘too slow’ or ‘too fast’ in red). In the second step, participants performed 64 trials of the full choice (i.e. the challenge was always preceded by an offer), and a feedback on the money won/lost in the trial was displayed at the end of each trial. The goal was to train participants to properly integrate the three dimensions of the offer (gains, losses, and difficulty) when making their choice. To help participants learn the correspondence between the target size and challenge difficulty, trials were displayed by increasing the difficulty level. Finally, the third and last part of the training (10 trials including 2 mood ratings) were totally similar to the main task to allow participants to familiarise with the agentivity condition, the confidence and mood ratings.

Another purpose of the training phase was also to adapt the difficulty of the challenge to each participant. To do so, a tolerated margin of error was computed for each difficulty level, ranging

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

from 75 (level 1) to 35% (level 5) of theoretical success which we estimated from each individual participant by assuming that errors were normally distributed. Note that during the training, the difficulty levels were updated after each trial (average and SD of challenge performance were updated), while in the main task, the mean and SD of participant performance (and therefore difficulty levels) were set based on every challenge performed during the training. The range of tolerated margins of error between participants ranged from (± 72 ms [level 1] to ± 22 ms [level 5]) in the most precise participant to (± 198 ms to ± 123 ms) in the less precise one.

8.7.3 RESULTS

8.7.3.1 CHOICE MODEL PARAMETERS ANOVA

kG r 2-way ANOVA ~ agentivity * group, controls compared to patients

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
agentivity	1	82	0.703	0.404	0.008
ses	2	82	0.772	0.465	0.018
agentivity:ses	2	82	0.274	0.761	0.007

Table 26 – kG Choice model parameter ANOVA

kL 2-way ANOVA ~ agentivity * group, controls compared to patients

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
agentivity	1	82	0.020	0.887	0.000
ses	2	82	6.273	0.003 *	0.133
agentivity:ses	2	82	0.525	0.593	0.013

Post-hoc main effect kL

.y.	group1	group2	n1	n2	p	p.signif	p.adj	p.adj.signif
values	off	on	26	26	0.468	ns	1.000	ns
values	off	ctr	26	36	0.001	**	0.004	**
values	on	ctr	26	36	0.012	*	0.036	*

Table 27 - kL Choice model parameter ANOVA and post-hoc tests.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

KT 2-way ANOVA ~ agentivity * group, controls compared to patients

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
agentivity	1	82	2.275	0.135	0.027
ses	2	82	2.223	0.115	0.051
agentivity:ses	2	82	3.859	0.025 *	0.086

Post-hoc interaction KT

agentivity	.y.	group1	group2	n1	n2	p	p.signif	p.adj	p.adj.signif
agent	values	off	on	13	13	0.087	ns	0.175	ns
agent	values	off	ctr	13	18	0.005	**	0.014	*
agent	values	on	ctr	13	18	0.275	ns	0.275	ns
non_agent	values	off	on	13	13	0.536	ns	1.000	ns
non_agent	values	off	ctr	13	18	0.538	ns	1.000	ns
non_agent	values	on	ctr	13	18	0.203	ns	0.610	ns

Table 28 - KT Choice model parameter ANOVA and post-hoc tests.

sigma 2-way ANOVA ~ agentivity * group, controls compared to patients

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
agentivity	1	82	0.577	0.450	0.007
ses	2	82	0.734	0.483	0.018
agentivity:ses	2	82	0.049	0.952	0.001

Table 29 – Sigma choice model parameter ANOVA.

8.7.3.2 PERFORMANCE RESULTS

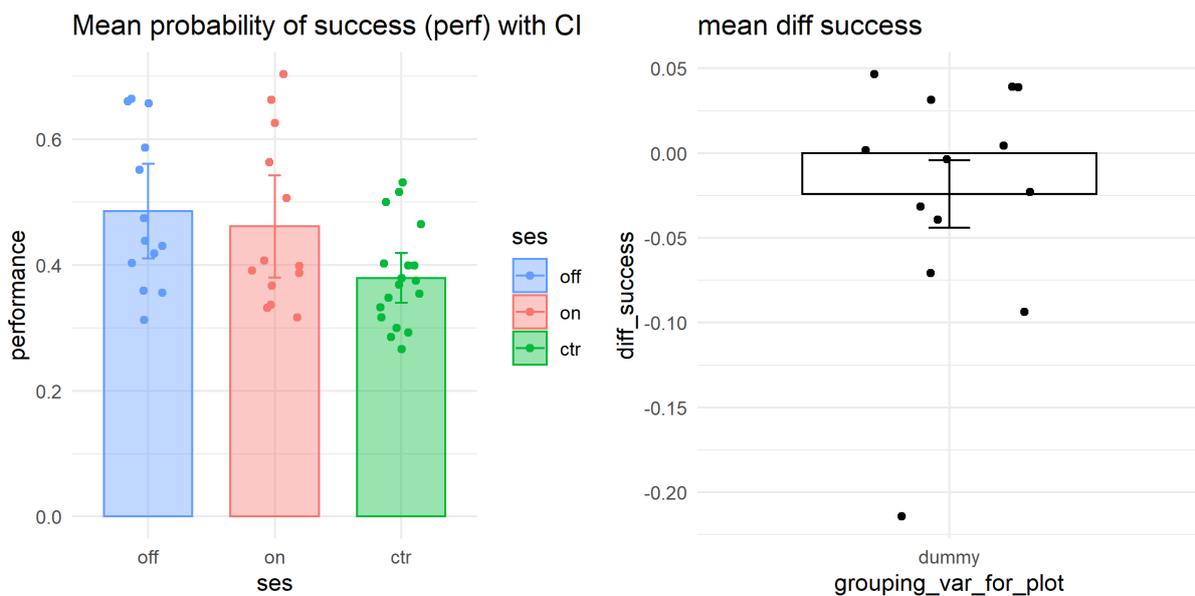


Figure 44 - Mean probability of success in the cognitive challenge.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
off - on	0.02	0.04	41	0.55	0.85
off - ctr	0.11	0.04	41	2.60	0.03
on - ctr	0.08	0.04	41	2.01	0.12

Table 30 - ANOVA performance ~ group

The ANOVA showed a significant effect of the group on the probability of succeeding in the challenge ($F[2,85] = 5.37, p < 0.01$). Post-hoc tests showed that there was a significant difference between control participants and participants with OCD off-stimulation (p -value = 0.03). However, there was no difference in performance between participants off-DBS and on-DBS (p -value 0.85).

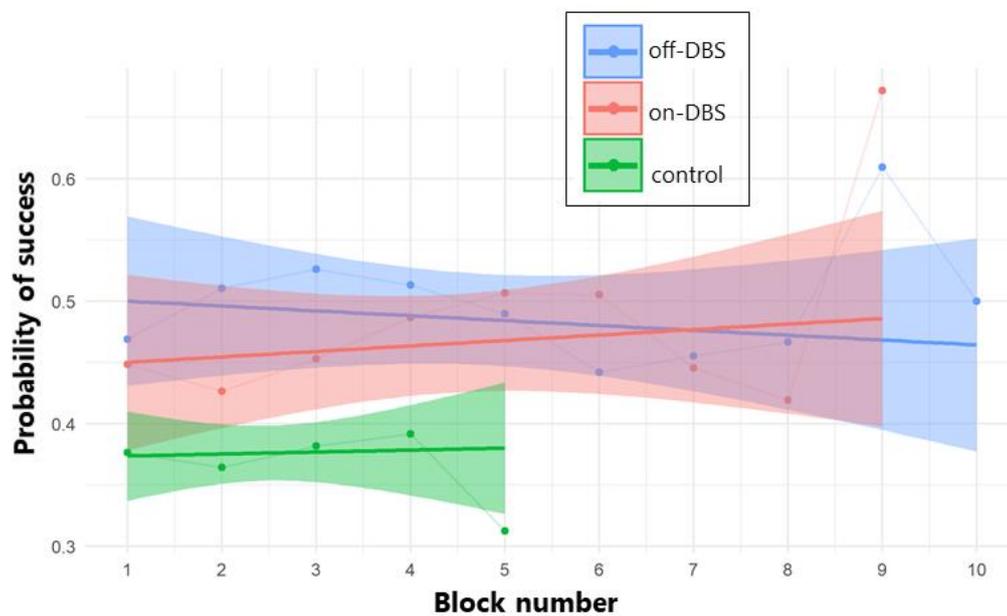


Figure 45 - Mean probability of success per block in chronological order

The dots are the group mean of individual probability of success per subject; the lines are linear regressions and the ribbons are the confidence interval of the linear regressions. There is no strong learning nor fatigue effect on confidence. The overall lower probability of success in the group of control participants is not explained by learning nor fatigue; probability of success remains lower from the first to the last block.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

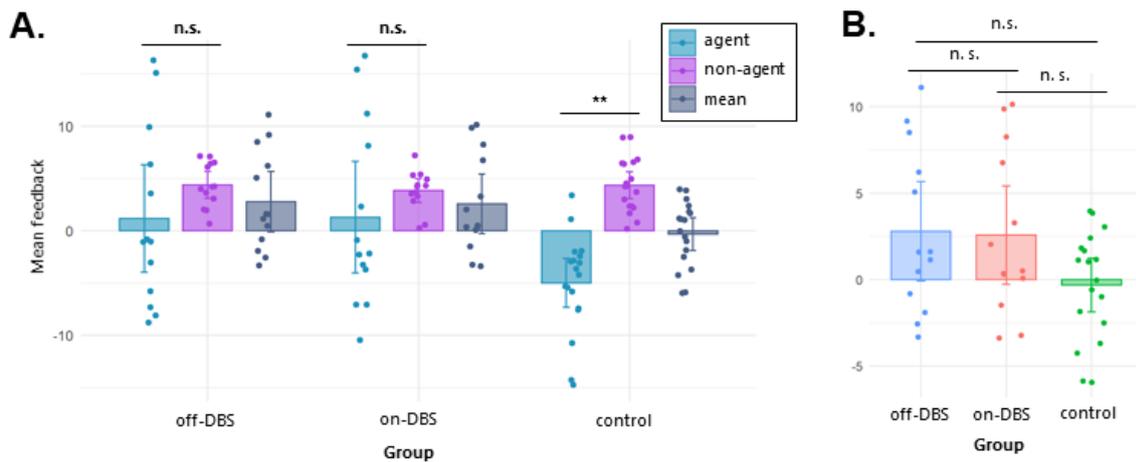


Figure 46 - Mean feedback, accounting for both choice stake (gain and loss) and the choice (accept or reject).

In A the significance bars are from a paired t-test and show a difference between agent and non agent conditions only in the control group. In B the significance results are from an ANOVA mean feedback ~group and show no difference between any of the group.

Paired T-test between agent and non-agent for probability of feedback

ses	estimate	statistic	p.value	parameter	conf.low	conf.high	method	alternative
off	-3.215745	-1.458525	0.1703687	12	-8.019576	1.588086	Paired t-test	two.sided
on	-2.538822	-1.065218	0.3077418	12	-7.731768	2.654124	Paired t-test	two.sided
ctr	-9.338686	-9.226655	0.0000000	17	-11.474120	-7.203253	Paired t-test	two.sided

Table 31 - Paired t-tests feedback ~ agentivity in each group.

contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
off - on	0.21	1.63	41	0.13	0.99
off - ctr	3.10	1.51	41	2.06	0.11
on - ctr	2.89	1.51	41	1.91	0.15

Table 32 - ANOVA mean feedback ~ group

8.7.3.3 CONFIDENCE REPORTS

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Predictors	confidence		
	Estimates	CI	p
(Intercept)	35.95	30.61 – 41.29	<0.001
accept [1]	23.51	18.47 – 28.55	<0.001
ses [on]	5.32	0.44 – 10.20	0.033
gain	0.02	-0.04 – 0.08	0.586
loss	0.07	0.01 – 0.13	0.025
diffic	-0.06	-0.13 – 0.02	0.145
accept [1] * ses [on]	-11.26	-18.23 – -4.29	0.002
accept [1] * gain	-0.03	-0.12 – 0.07	0.574
accept [1] * loss	-0.14	-0.23 – -0.05	0.003
accept [1] * diffic	-0.25	-0.36 – -0.13	<0.001
ses [on] * gain	0.01	-0.07 – 0.10	0.792
ses [on] * loss	-0.07	-0.15 – 0.02	0.132
ses [on] * diffic	-0.16	-0.27 – -0.06	0.002
(accept [1] * ses [on]) * gain	0.03	-0.10 – 0.16	0.668
(accept [1] * ses [on]) * loss	0.06	-0.07 – 0.19	0.365
(accept [1] * ses [on]) * diffic	0.18	0.02 – 0.34	0.025

Table 33 - Linear mixed-effect model confidence – Fixed effects.

Post-hoc effect of choice on confidence - means

accept	emmean	SE	df	asympt.LCL	asympt.UCL
0	36.27	2.09	Inf	32.18	40.36
1	45.87	2.09	Inf	41.77	49.97

Code

Post-hoc effect of choice on confidence - contrasts

contrast	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
accept0 - accept1	-9.6	0.43	Inf	-22.32	0

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Post-hoc effect of group on confidence - means

ses	emmean	SE	df	asyp.LCL	asyp.UCL
off	42.48	2.09	Inf	38.38	46.58
on	39.66	2.09	Inf	35.56	43.75

[Code](#)

Post-hoc effect of group on confidence - contrasts

contrast	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
off - on	2.82	0.4	Inf	6.99	0

Post-hoc effect of group*choice on confidence - means

ses	accept	emmean	SE	df	asyp.LCL	asyp.UCL
off	0	36.84	2.10	Inf	32.71	40.97
on	0	35.70	2.11	Inf	31.57	39.82
off	1	48.12	2.12	Inf	43.97	52.27
on	1	43.62	2.11	Inf	39.48	47.76

[Code](#)

Post-hoc effect of group*choice on confidence - contrasts

contrast	accept	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
off - on	0	1.14	0.53	Inf	2.14	0.03
off - on	1	4.50	0.61	Inf	7.40	0.00

Post-hoc effect of choice*diffic on confidence - trends

accept	diffic.trend	SE	df	asyp.LCL	asyp.UCL
0	-0.14	0.03	Inf	-0.19	-0.08
1	-0.30	0.03	Inf	-0.36	-0.24

[Code](#)

Post-hoc effect of choice*diffic on confidence - contrasts

contrast	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
accept0 - accept1	0.16	0.04	Inf	3.85	0

Post-hoc effect of group*diffic on confidence - trends

ses	diffic.trend	SE	df	asyp.LCL	asyp.UCL
off	-0.18	0.03	Inf	-0.24	-0.12
on	-0.25	0.03	Inf	-0.31	-0.20

[Code](#)

Post-hoc effect of group*diffic on confidence - contrasts

contrast	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
off - on	0.07	0.04	Inf	1.81	0.07

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Post-hoc effect of group \times choice \times diffic on confidence - trends

ses	accept	diffic.trend	SE	df	asympt.LCL	asympt.UCL
off	0	-0.06	0.04	Inf	-0.13	0.02
on	0	-0.22	0.04	Inf	-0.30	-0.14
off	1	-0.30	0.04	Inf	-0.39	-0.22
on	1	-0.29	0.04	Inf	-0.37	-0.21

Code

Post-hoc effect of group \times choice on confidence - contrasts

contrast	accept	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
off - on	0	0.16	0.05	Inf	3.03	0.00
off - on	1	-0.02	0.06	Inf	-0.29	0.77

Table 34 - Linear mixed-effect model confidence – Post-hoc tests for significant fixed effects.

Main effect of the stimulation: participants off-stimulation were more confident than participants on-stimulation; main effect of the choice: participants accepting the challenge were more confident than participants rejecting the challenge; main effect of the loss: the greater the loss prospect, the lower the confidence; Interaction effect between stimulation and choice : when the challenge was accepted, the difference of confidence between participants off-stimulation and on-stimulation was greater than when the challenge was rejected, although the difference was significant in both choice conditions (additive interaction); interaction between choice and loss: when the choice was accepted, the trend of the loss on confidence was greater than when the challenge was rejected; interaction between choice and difficulty: when the choice was accepted, the weight of the difficulty on confidence was greater than when the challenge was rejected; interaction between stimulation and difficulty: when the stimulation was on, confidence was more sensitive to the difficulty than when the stimulation was off; triple interaction between choice, stimulation, and difficulty: when the challenge was rejected, the difference in the slope of difficulty between on- and off-stimulation was significant; whereas when the challenge was accepted, there was no difference in the slope of the difficulty between on and off.

8.7.3.4 MOOD REPORTS

3-way ANOVA mood ~ choice * success * group

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
accept	1	164	0.825	0.365	0.005
success	1	164	21.845	0.000 *	0.118
ses	2	164	4.735	0.010 *	0.055
accept:success	1	164	7.166	0.008 *	0.042
accept:ses	2	164	0.125	0.883	0.002
success:ses	2	164	0.551	0.577	0.007
accept:success:ses	2	164	0.630	0.534	0.008

Table 35 - Mood ~ group * choice * success ANOVA

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie II. Études expérimentales

Post-hoc main effect of success on mood

.y.	group1	group2	n1	n2	p	p.signif	p.adj	p.adj.signif
mean_mood	0	1	88	88	0	****	0	****

Post-hoc main effect of group on mood

.y.	group1	group2	n1	n2	p	p.signif	p.adj	p.adj.signif
mean_mood	off	on	52	52	0.448	ns	0.448	ns
mean_mood	off	ctr	52	72	0.054	ns	0.109	ns
mean_mood	on	ctr	52	72	0.006	**	0.019	*

Post-hoc interaction effect of choice and success on mood

accept	.y.	group1	group2	n1	n2	p	p.signif	p.adj	p.adj.signif
0	mean_mood	0	1	44	44	0.162	ns	0.162	ns
1	mean_mood	0	1	44	44	0.000	****	0.000	****

Table 36 - Post-hoc tests mood ~ group * choice * success ost-hoc tests

Overall, mood reports were significantly higher in participants with OCD on-stimulation than in control participants (p-value = 0.006, adjusted p-value = 0.019), confirming the implication of the STN in the modulation of mood. The mood was significantly higher when the challenge was a success (p-value <0.01, adjusted p-value < 0.01). Finally, when the challenge had been accepted, then the mood reports were significantly higher when the trial was successful than when it was not successful (p-value <0.01, adjusted p-value < 0.01). However, when the challenge had been rejected, the mood did not change significantly.

Partie III. Discussion scientifique

L'objectif de cette thèse était de contribuer à la caractérisation du rôle du noyau sous-thalamique antéromédial dans différents processus décisionnels, en s'appuyant sur une cohorte de patients atteints de TOC recevant une stimulation cérébrale profonde du NST. Pour cela, nous avons utilisé deux tâches comportementales : la première portait sur la détection visuelle, la seconde portait sur la décision multi-attributs. Ces deux tâches nous ont permis d'obtenir des enregistrements comportementaux, électrophysiologiques corticaux (EEG) et profonds (LFP du NST) qui ont été analysés dans les 4 articles constituant la contribution expérimentale de cette thèse.

	Décision perceptuelle Confiance rétrospective	Décision multi-attributs Confiance prospective Humeur
Approche corrélationalle	Etude 1 Comportement LFP du NSTam	Etude 3 Comportement LFP du NSTam Oculométrie*
Approche causale (stimulation on-off)	Etude 2 Comportement EEG	Etude 4 Comportement EEG*, Oculométrie*

Figure 47 - Rappel des études et données collectées.

Les quatre études nous ont apporté de nombreuses informations sur la prise de décision. Dans cette discussion scientifique, je commencerai par établir un synopsis d'ensemble des résultats en prenant soin de distinguer la contribution de chaque étude. Puis je discuterai ces résultats en suivant un plan similaire à celui de l'introduction : d'abord, les nouvelles connaissances concernant les processus décisionnels de détection, multi-attributs, et métacognitifs associés, puis les nouvelles connaissances concernant les Troubles Obsessionnels Compulsifs et les effets de la stimulation cérébrale profonde haute fréquence du NST sur les manifestations de cette pathologie. Ainsi, les apports seront à la fois mis en perspective entre les différentes études, et confrontés à la littérature précédemment mentionnée. Cette organisation présente l'inconvénient de générer quelques répétitions concernant les résultats ; l'avantage est que chaque lecteur pourra y trouver une entrée de lecture correspondant à son profil (neurosciences cognitives ou clinique).

9 SYNTHÈSE DES RESULTATS

	Décision perceptuelle	Décision multi-attributs
Caractérisation des TOC	<p>Étude 1 Étude 2</p> <p>Pas de différence de détectabilité du stimulus entre patients et contrôles</p> <p>Les patients ont un déficit métacognitif par rapport aux contrôles</p> <p>Les patients n'ont pas de sous-confiance par rapport aux contrôles</p>	<p>Étude 3 Étude 4</p> <p>Les patients ne prennent pas en compte l'agentivité dans leurs choix</p> <p>Les patients sont plus performants sur la tâche cognitive que les contrôles</p> <p>Les patients ne modulent pas la confiance en fonction de la difficulté</p>
Activité du NST	<p>Étude 1</p> <p>L'activité alpha et bêta (rafales) est modulée par la détection et par la confiance perceptuelle</p>	<p>Étude 3</p> <p>L'activité thêta reflète les attributs du choix mais pas la confiance prospective</p> <p>L'activité thêta reflète l'humeur et le feedback monétaire dans les contacts communs</p>
Effet de la stimulation du NST	<p>Étude 2</p> <p>La stimulation préserve les rapports de détection mais ne restaure pas le déficit de sensibilité de la confiance</p>	<p>Étude 4</p> <p>La stimulation réduit l'aversion à la perte dans la décision multi-attributs</p> <p>La stimulation augmente la sensibilité de la confiance à la difficulté</p> <p>La stimulation améliore l'humeur</p>

Figure 48 – Résultats principaux et études associées.

10 CE QUE NOUS AVONS APPRIS SUR LES PROCESSUS DECISIONNELS

Dans cette section, je discuterai les résultats sous l'angle des apports pour les neurosciences cognitives, en suivant l'ordre retenu pour le chapitre 1 de l'introduction.

Je commencerai donc par la **décision perceptuelle** : les expériences 1 et 2 ont montré une corrélation de l'activité du NST avec les rapports de détection, mais les rapports de détection ne sont pas modulés par la stimulation. Puis je parlerai de la **décision multi-attributs** (expériences 3 et 4) : l'activité thêta est corrélée aux attributs du choix et la stimulation du NST module la sensibilité à la perspective de perte.

Ensuite, je rapporterai les résultats sur la **confiance perceptuelle** (expérience 1 et 2) : l'activité du NST est liée aux rapports de confiance mais la stimulation du NST ne change pas les rapports de confiance. Pour la **confiance prospective multi-attributs** (expérience 3 et 4), l'activité thêta ne semble pas corrélée aux rapports de confiance, mais la stimulation du NST module la sensibilité de la confiance à la difficulté de la tâche.

Enfin, je présenterai les résultats liés à **l'humeur** (expérience 3 et 4) : l'activité du NST est corrélée aux feedbacks monétaires du choix ainsi qu'à l'humeur, et l'humeur est augmentée par la stimulation du NST.

10.1 SUR LA DECISION PERCEPTUELLE

Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé une tâche de détection visuelle dans les expériences 1 et 2. L'objet de cette tâche était de détecter une image cible de visage, plus ou moins contrastée, dans un flux de bruit visuel de 4 secondes, puis de rapporter un jugement de confiance. Huit participants avec TOC ont effectué cette tâche expérimentale lors de leur séjour post-opératoire, permettant des enregistrements LFP de l'activité du NST. Dix-huit participants contrôles et quatorze participants avec TOC avec ou sans stimulation cérébrale profonde active ont également pris part à la procédure, avec enregistrement simultané de l'EEG. Ces données nous apportent des informations précieuses sur la décision perceptuelle.

10.1.1 LES RAPPORTS DE DETECTION SONT REFLETES DANS L'ACTIVITE ALPHA ET BETA DU NST, MAIS PAS L'INTENSITE DU STIMULUS

La littérature scientifique préalablement mentionnée nous indique que l'activité basse fréquence en 2-8 Hz (correspondant à la bande thêta et inférieur, delta) du NST dorsal reflète le seuil de décision perceptuel dans une tâche de discrimination visuelle chez des participants avec MP (Herz et al., 2016). Plus récemment, il a été montré que des neurones uniques du NST réagissent aux rapports de détection de stimuli vibrotactiles présentés au seuil de détection (Pereira et al., 2023). Grâce à l'étude 1, nous pouvons confirmer que le NST reflète les rapports de détection, et compléter la description de l'activité oscillatoire du NST lors de la détection visuelle : chez les participants avec TOC, nous avons constaté que les oscillations du NST antéro-médial diminuent pour les stimuli détectés dans les bandes alpha (8-12 Hz) et bêta (12-35 Hz). Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés aux rafales d'activité en bêta, car la puissance de la bande bêta est principalement expliquée par la présence de rafales brèves (Feingold et al., 2015). Nous avons caractérisé les rafales par leur décompte, leur amplitude maximum, leur latence après la présentation du stimulus, et leur

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

durée. Nous avons montré que la durée des rafales et leur amplitude interagissait avec les rapports de détection du stimulus. Ces observations caractérisent la façon dont la puissance de l'activité bêta est modulée par rapports de détection. Ces résultats étant préliminaires, il est difficile pour le moment d'en proposer une interprétation.

10.1.2 L'INTENSITE DU STIMULUS ET LES RAPPORTS DE DETECTION SONT REFLETES DANS L'ACTIVITE CORTICALE CENTRO-PARIETALE

Dans l'expérience 2, nous avons confirmé que l'activité corticale centro-pariétale était nettement modulée à la fois par l'intensité du stimulus présenté et par le rapport de détection. D'une part, les stimuli détectés donnaient lieu à une onde positive centrée autour de l'électrode CPz (centro-pariétale, ligne médiane) dans une fenêtre de temps située entre 380 et 660 ms. D'autre part, ce potentiel évoqué par les stimuli était d'une amplitude proportionnelle au niveau de contraste du stimulus détecté. Cette activité était similaire entre participants contrôles et participants avec TOC, on- ou off-stimulation. L'amplitude de l'onde centro-pariétale reflète directement l'intensité du stimulus et peut donc être mise en relation avec le phénomène d'accumulation d'évidence qui sous-tend la décision perceptuelle (Pereira et al., 2021a).

Ces résultats confirment dans une tâche de détection visuelle avec réponse différée différentes observations obtenues avec d'autres types de tâche de décision perceptuelle, par exemple : détection haptique (Pereira et al., 2021b), détection auditive (Twomey et al., 2015), catégorisation visuelle (Philiastides et al., 2014), ou encore discrimination visuelle (Kelly & O'Connell, 2013; O'Connell et al., 2012; Tagliabue et al., 2019; Twomey et al., 2015). La réponse différée concernant le rapport de détection a permis de séparer la signature de la réponse motrice du rapport de détection lui-même, cependant il reste une ambiguïté car la réponse obtenue pourrait confondre ou biaiser l'expérience phénoménale de la détection avec l'intention de rapporter sa réponse ou d'autres processus relatifs au rapport (Marcos et al., 2015). Pour dissocier la décision de rapport de l'expérience phénoménale de détection elle-même, il conviendrait de réaliser la même expérience en utilisant un paradigme « no-report » dans lequel aucune réponse du participant ne serait demandée (Chiken & Nambu, 2016).

10.1.3 LA STIMULATION DU NST PRESERVE LES RAPPORTS DE DETECTION

Si l'activité du NST est corrélée aux rapports de détection et à l'intensité du stimulus détecté à basse confiance, comme nous l'avons montré dans l'étude 1, alors il est possible que la stimulation du NST module les rapports de perception. Cette hypothèse va dans le sens de la littérature existante. En effet, chez les patients avec MP, la stimulation du NST dorsal module les rapports de détection pour les stimuli mécaniques et thermiques (Cury et al., 2016). De plus, chez des participants avec TOC, la stimulation du NST module le seuil d'accumulation d'information visuelle dans une tâche d'inférence probabiliste (Voon et al., 2017). Enfin, d'autres études auprès de participants avec MP sur des tâches de discrimination ont montré que la stimulation du NST modifie les rapports de perception en fonction du niveau de difficulté (Green et al., 2013; Zaehle et al., 2017).

Dans l'étude 2, nous avons donc cherché à caractériser les rapports de détection en fonction de la stimulation du NST. Nous avons utilisé la même tâche que dans l'étude 1 pour collecter les rapports de détection d'un stimulus visuel présenté à différents niveaux d'intensité autour du seuil de

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

détection de chaque participant, lorsque le NST était stimulé ou non stimulé. Cependant, contrairement à nos attentes, nous n'avons pas mis en évidence de modification de la courbe de détection du stimulus suite à la stimulation. Le seuil de détection du stimulus était inchangé, ainsi que sa détectabilité (matérialisée par la pente de la probabilité de détection en fonction de l'intensité). De plus, nous n'avons pas non plus constaté de modification du taux de fausses alarmes, correspondant à un rapport de détection lorsqu'il n'y avait pas de stimulus. Une explication possible à cela est que les zones du cortex connectées au NST antéromédial de la SCP dans le TOC sont principalement fronto-pariétales (Li et al., 2020), alors que l'activité relative à l'intensité et aux rapports de détection que nous avons mis en évidence dans l'EEG est centro-pariétale. Si l'on considère les fibres uniquement prédictives de l'effet clinique dans les TOC (Figure 49 D), les projections se font vers le vmPFC, le dlPFC, le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal.

Dans un preprint récent, Hollunder et collègues montrent que les fibres prédictives de l'effet clinique de la stimulation du NST dans différentes pathologies que sont le TOC, la dystonie, la MP et le syndrome de Gilles de la Tourette, sont reliées à des zones différentes du cortex (Hollunder et al., 2023). Ils proposent une organisation « fronto-corticotopique » du NST. Dans leur proposition, le NST présente une compression anatomique des entrées corticales frontales, où l'organisation du NST, d'avant en arrière, reproduit l'organisation du cortex frontal, d'avant en arrière également (Figure 49 A). En suivant cette logique, si l'on souhaite observer une modification de l'activité EEG centro-pariétale (voir Figure 49 E pour la localisation des électrodes Cz et Pz) en lien avec les rapports de détection perceptuelle en utilisant la stimulation du NST, la zone de stimulation du NST la plus appropriée serait le territoire le plus dorsal (Figure 49 D). Il pourrait être intéressant de tester ce qui n'est qu'une spéculation chez d'autres patients stimulés dans des zones plus dorsales du NST, en l'occurrence des patients atteints de dystonie ou du syndrome de Gilles de la Tourette.

Comment expliquer que l'activité du NST reflète les rapports de détection perceptuelle, mais que la stimulation du NST ne change pas les rapports de détection ? Si la stimulation du NST n'a pas entraîné chez les participants de modification clinique visible pendant le temps de l'expérience, elle a montré son efficacité après une période de stimulation longue de plus d'un an. De même, il est possible que la stimulation module les rapports de détection après une période plus longue que le washout de 16 heures que nous avons utilisé – ou, inversement, qu'elle montre un effet seulement lorsqu'elle est appliquée pendant une fenêtre de temps beaucoup plus réduite. En effet, dans deux études comparant l'effet de la stimulation chez des patients avec MP avec une tâche de discrimination de type RDK, Herz et collègues ont montré que la stimulation affecte la décision perceptuelle seulement lorsqu'elle est appliquée pendant une fenêtre de temps spécifique pour la décision en question (Herz et al., 2018, 2022). Il n'est donc pas exclu que l'effet ne soit pas observable tout simplement car non présent en raison des caractéristiques de la stimulation et/ou de la durée du washout. A cet égard, il serait intéressant de mener le même type d'investigation que Herz et collègues, en appliquant la stimulation sur une fenêtre de temps spécifique.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

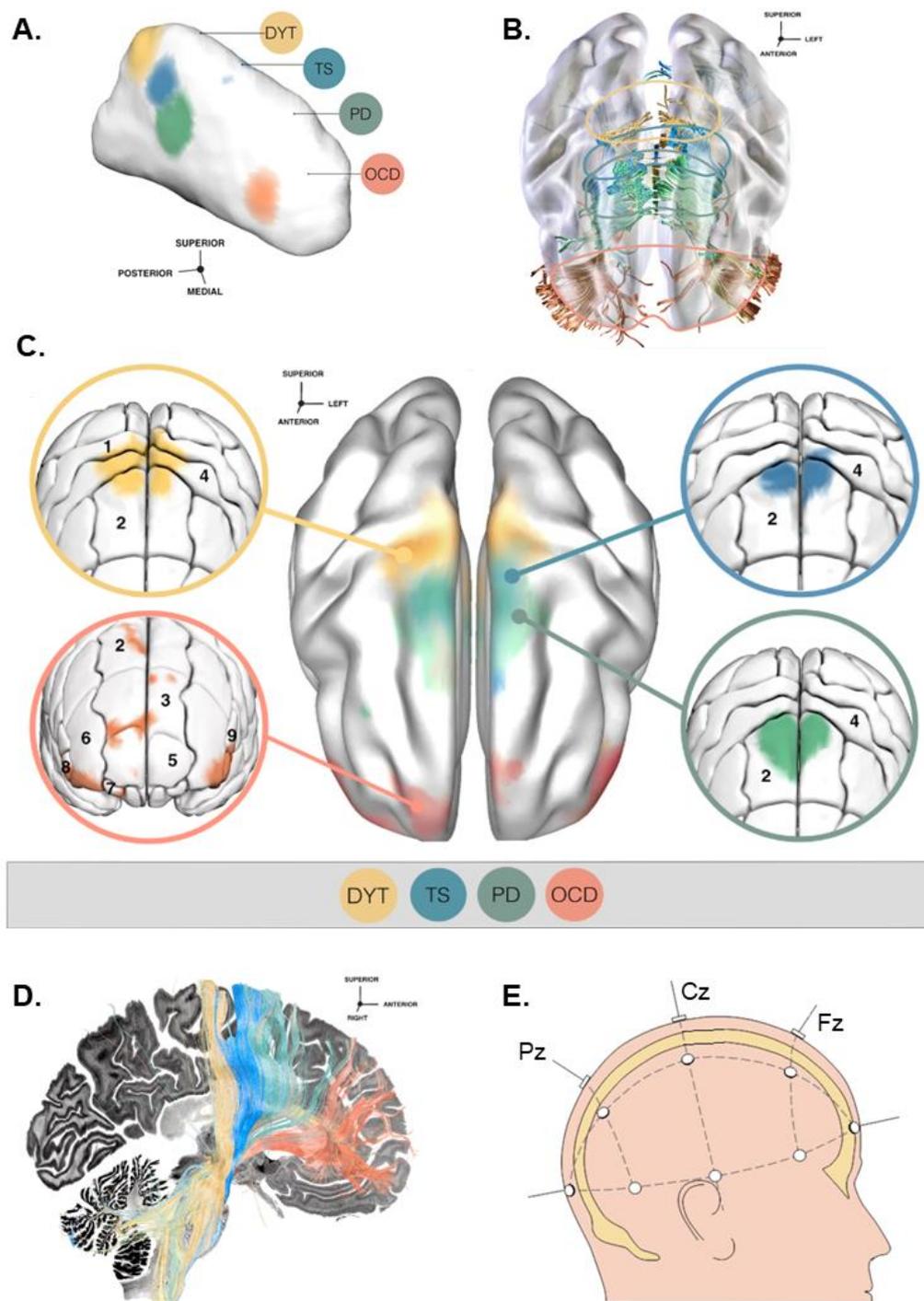


Figure 49 - Faisceaux de fibres prédictives de l'effet clinique de la SCP du NST dans différentes pathologies et zones de projections corticales.

A. Territoires de stimulation du NST prédictifs du meilleur effet clinique dans les différentes pathologies : dans la dystonie (en jaune), Tourette (en bleu), MP (en vert) et les TOC (en orange). **B.** Superposition des fibres prédictives de l'effet, colorées en fonction de la pathologie, à une image 3D du cortex, avec délimitation des zones corticales connectées. **C.** Dans les cercles sont représentées les zones de projection des fibres prédictives de l'effet pour chaque pathologie : 1 gyrus postcentral, 2 gyrus frontal supérieur (segment postérieur), 3 gyrus frontal supérieur (cortex préfrontal), 4 : gyrus précentral, 5 gyrus frontal supérieur, 6 cortex préfrontal dorsal, 7 gyrus latéral fronto-orbital, 8 gyrus frontal inférieur pars orbitalis, 9 gyrus frontal inférieur pars triangularis. **D.** Ségrégation fonctionnelle des faisceaux de fibres prédictives de l'effet clinique dans les différentes pathologies. **E.** Localisation de certaines électrodes EEG, pour mise en perspective avec la position des tracts prédictifs de l'effet vers la zone centrale : la positivité centro-pariétale s'observe dans les territoires situés entre l'électrode Cz et l'électrode Pz sur la ligne médiane. Si l'on considère les fibres connectées au NST stimulées dans différentes pathologies, il semble plus probable d'observer un effet de la stimulation dans le cas de la dystonie ou de Tourette. (figure adaptée de Hollunder et al., 2023 - preprint)

Implications pour les corrélats sous-corticaux de la conscience perceptuelle

Les résultats obtenus sur les rapports de détection perceptuelle ont des implications pour l'étude de la conscience perceptuelle. En effet, comme nous l'avons défini précédemment, la prise de décision perceptuelle consiste en la détection, l'évaluation et la classification de l'information obtenue par la perception sensorielle. La conscience perceptuelle, quant à elle, est définie comme l'expérience subjective, « l'effet que ça fait » d'avoir cette perception sensorielle (Chalmers, 1995; Nagel, 1974). On peut inférer qu'un percept conscient a eu lieu lorsqu'un sujet est en mesure d'en rendre compte, de le rapporter (« j'ai vu quelque chose / je n'ai rien vu ») et faire l'hypothèse que ce rapport correspond à une prise de décision perceptuelle, dans la mesure où il constitue une détection d'information sensorielle (Hayden & Haggard, 2017; Kang et al., 2017). La prise de décision perceptuelle implique l'acquisition et l'intégration d'une information afin d'aboutir à un percept conscient ; et éventuellement une action motrice pour rendre compte du percept, dans un cadre expérimental. Il découle de cela que l'on peut rapprocher les résultats des expériences 1 et 2 du corpus de littérature concernant les corrélats neuronaux de la conscience (CNC), définis comme l'activité cérébrale minimale suffisante pour qu'une expérience consciente se produise. A ce jour, peu d'études portent sur les CNC au niveau sous-cortical. Pour le NST en particulier, des corrélats de la détection vibrotactile ont été trouvés dans des enregistrements unitaires de neurones du NST (Pereira et al., 2023). Nos résultats montrent que les rapports de détection visuelle peuvent également être corrélés à l'activité du NST, enrichissant ainsi la littérature sur les CNC sous-corticaux.

10.2 SUR LA PRISE DE DECISION BASEE SUR LA VALEUR MULTI-ATTRIBUTS

Le deuxième objectif de cette thèse était d'étudier l'activité du NST au regard de la prise de décision multi-attributs. Pour cela, nous avons utilisé une tâche de choix dans laquelle le participant devait accepter ou rejeter l'enjeu d'un challenge cognitif en fonction de gains et pertes mis en jeu, ainsi que du niveau affiché du challenge cognitif à venir (Cecchi et al., 2022; Vinckier et al., 2018). Cette tâche a été utilisée auprès de 18 sujets contrôles, 10 participants avec TOC lors de leur séjour post-opératoire permettant des enregistrements LFP de l'activité du NST, et 13 participants avec TOC avec ou sans stimulation cérébrale profonde active.

10.2.1 L'ACTIVITE THETA DU NST REFLETE LES ATTRIBUTS DU CHOIX : GAIN, PERTE, DIFFICULTE

Dans l'étude 3, nous avons mesuré l'activité du NST antéromédial auprès de 10 participants avec TOC pendant une tâche de choix multi-attributs impliquant gains et pertes monétaires ainsi que la difficulté de la tâche. En effet, différentes études chez le primate non-humain montrant que des neurones individuels encodent la valeur de la récompense (Espinosa-Parrilla et al., 2015) et de l'effort (Nougaret et al., 2022). Par ailleurs, chez les participants avec MP, Zénon et collègues ont

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

montré que l'activité 1-10 Hz (comprenant donc la bande thêta 4-8 Hz) reflète positivement la magnitude d'une récompense, et négativement l'effort requis pour accomplir une tâche (Zénon et al., 2016). Manssuer et collègues ont également montré un lien entre les stimuli monétaires appétitifs et aversifs et l'activité delta-thêta (Manssuer et al., 2023). Par conséquent, nous avons focalisé notre analyse sur la bande thêta.

Nos résultats ont montré qu'au moment de la présentation du stimulus (écran de choix) de même qu'au moment de la prise de décision, la puissance thêta était modulée. Plus précisément, la puissance thêta évolue positivement par rapport aux gains, négativement par rapport aux pertes, et négativement par rapport à la difficulté. Le sens d'évolution entre les paramètres positifs et négatifs est cohérent : un stimulus appétitif (gain) et un stimulus aversif (perte, difficulté) codent dans des directions opposées. Nos résultats corroborent et étendent ceux des équipes Espinosa-Parilla, Nougaret, Zénon et Manssuer. En effet, l'étude de Zénon et collègues implique l'utilisation d'une pince dynamométrique pour exercer un effort physique alors que dans notre tâche, l'effort nécessaire pour la réalisation du challenge est l'évaluation d'un mouvement horizontal d'une cible, effort purement cognitif. Nous montrons donc que de même que l'effort physique, l'effort cognitif est encodé dans le STN. De plus, on peut s'attendre à ce que l'activité évolue positivement par rapport à l'utilité subjective, elle-même fonction des gains, des pertes et de la difficulté, ce que nous pourrions vérifier dans de futures analyses en utilisant le même modèle que pour l'étude 4 (modèle de Vinckier et al., 2018). Cela nous permettrait de compléter les études sur l'encodage de la valeur subjective dans le cortex (Cecchi et al., 2022; Lopez-Persem et al., 2020). Enfin, en enregistrant ces données chez des participants avec TOC, nous nous affranchissons d'une limite des enregistrements auprès de participants avec MP, dont les déficits dopaminergiques peuvent biaiser les observations et la prise de décision.

A titre exploratoire, nous avons effectué une localisation des contacts répondants aux attributs du choix. Nous avons constaté que peu de contacts encodent à la fois pour les trois attributs. Pour être plus précis, nous avons vérifié le positionnement de chaque contact par rapport aux différents territoires fonctionnels du NST. Les électrodes sont effectivement placées dans la zone antéromédiale du NST. Un nombre non négligeable de contacts semble être localisé en dehors du NST, ce qui est normal étant donné la longueur des électrodes et la taille du NST. A ce stade, il est cependant difficile de tirer des conclusions sur la base de ces observations.

Il n'existe à notre connaissance pas d'étude mettant en évidence une activité thêta en rafales, nous n'avons donc pas procédé à la recherche et à la caractérisation d'éventuelles rafales thêta (contrairement aux rafales bêta qui ont été caractérisées pour l'expérience 1).

10.2.2 LA STIMULATION DU NST REEQUILIBRE LA PRISE DE DECISION MULTI-ATTRIBUTS EN AGISSANT SUR LE POIDS DE LA PERTE

En utilisant la même tâche, nous avons cherché à observer un effet de la stimulation du NST antéromédial chez des participants avec TOC. L'étude 2 nous a permis de vérifier que tous les participants prenaient en compte le gain, la perte et la difficulté pour prendre leur décision d'accepter ou de rejeter le challenge cognitif, ce qui corrobore les résultats des équipes de Vinckier chez des participants sains et Cecchi chez des participants épileptiques (Cecchi et al., 2022; Vinckier

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

et al., 2018). L'utilisation du modèle d'utilité subjective de Vinckier a permis l'extraction des poids individuels des gains, pertes et difficultés pour chaque sujet et dans chaque condition de la tâche.

En comparant ces différents poids, nous n'avons trouvé aucune différence sur la prise en compte du gain dans la probabilité d'accepter entre patients et contrôles, ni aucun effet de la difficulté. En revanche, la stimulation du NST module le poids de la perte monétaire dans le choix : globalement, le poids des pertes était très significativement plus élevé chez les patients non-stimulés que chez les participants contrôles. Cette différence était réduite, bien que toujours significative, entre patients stimulés et contrôles. On pourrait en déduire que la stimulation du NST, dans ce cas, augmente la sensibilité à la perte dans le sens d'une normalisation du comportement des patients. Pour confirmer cela, il faudrait faire un test statistique de comparaison des différences on-contrôle et off-contrôle.

Ces résultats corroborent un rôle causal du NST dans la prise de décision multi-attributs. Ils vont dans le sens d'autres études montrant un effet de normalisation de la décision par la stimulation du NST chez les participants avec MP, différentiel selon les attributs considérés : meilleure prise en compte du gain et de l'effort dans l'acceptation d'un challenge (Atkinson-Clement et al., 2019), encodage de la valeur et en particulier des pertes (Seymour et al., 2016). Concernant la mise en perspective de l'approche causale (on-off stimulation) et de l'approche corrélationnelle (LFP), nous pouvons voir que si l'activité du NST reflète bien les trois attributs que sont gain, perte et difficulté, seule le point de la perte est modulé par la stimulation. Les données collectées en oculométrie et EEG dans cette tâche n'ont pas pu être analysées dans le temps de la thèse, mais elles pourront être analysées afin de voir si la modulation comportementale est médiée par l'attention visuelle et/ou se reflète au niveau cortical.

Domaine-spécificité pour le traitement des attributs appétitifs et aversifs dans la décision multi-attributs

Dans les expériences 3 et 4, nous avons montré que l'activité du NST était corrélée aux gains, aux pertes et à la difficulté dans le choix. De plus, la stimulation du NST chez les participants avec TOC module l'intégration de la perte seulement dans le choix, pas le gain ni la difficulté. Lorsque le NST est stimulé, l'aversion à la perte diminue. Ces éléments pris ensemble plaident pour des systèmes différenciés du traitement des gains et des pertes, tous deux impliquant le NST dans la prise de décision multi-attributs.

Hétérogénéité des processus décisionnels

Les 4 études présentées, portant d'une part sur la décision perceptuelle (études 1 et 2) et d'autre part sur la décision multi-attributs (études 3 et 4) s'inscrivent dans le corpus de travaux comparant ces processus (Chawla & Miyapuram, 2018; Dutilh & Rieskamp, 2016; Polanía et al., 2014). Dans les deux cas, nous avons contribué à mettre en évidence un rôle du NST. Cependant, les résultats sont hétérogènes entre, d'une part, les études 1 et 2, et d'autre part, les études 3 et 4. L'activité du NST encode l'évidence perceptuelle disponible, mais la stimulation du NST ne modifie pas la décision perceptuelle. Inversement, l'activité du NST encode les attributs du choix (gain, perte et difficulté) mais la stimulation du NST réduit la sensibilité à la perte, mais pas aux autres attributs. Bien que ces processus puissent être mis sous la forme de modèles mathématiques statiques ou dynamiques similaires, ils se différencient dans leurs substrats neurophysiologiques, comme le montre l'absence d'effet de la stimulation sur la décision perceptuelle, alors que la stimulation modifie la décision basée sur la valeur.

10.3 SUR LES RAPPORTS DE CONFIANCE

Nous avons montré dans l'introduction que les décisions étaient accompagnées de processus métacognitifs, permettant notamment l'évaluation subjective de leur probabilité d'être correctes. Dans les 4 études, nous avons étudiés ces processus métacognitifs en collectant des jugements de confiance : confiance rétrospective pour la tâche de décision perceptuelle, confiance prospective pour la tâche de décision multi-attributs. Ainsi, nous avons pu collecter des mesures comportementales, LFP et EEG. En vertu de nos hypothèses sur le rôle du NST dans les processus décisionnels, nous nous attendions à ce que le NST joue également un rôle dans les processus métacognitifs associés.

10.3.1 LA CONFIANCE PERCEPTUELLE EST CORRELEE A L'ACTIVITE DU NST MAIS PAS MODULEE PAR LA STIMULATION

10.3.1.1 LA CONFIANCE PERCEPTUELLE EST REFLETEE DANS L'ACTIVITE ALPHA ET BETA DU NST

Il a été proposé que les jugements de confiance sont également liés aux processus d'accumulation d'évidence mis en œuvre dans la décision perceptuelle (Balsdon et al., 2020; Pereira et al., 2021a; van den Berg et al., 2016). L'étude 1 nous a permis de confirmer que l'activité du NST était corrélée aux rapports de détection perceptuelle ; elle nous montre également que l'activité du NST dans les bandes alpha et bêta est corrélée à la confiance, en interaction avec les rapports de détection. Pour les stimuli non détectés, l'augmentation de la puissance bêta est plus importante en confiance basse qu'en confiance haute, alors qu'il n'y a pas de différence entre niveaux de confiance pour les stimuli détetés ; et ce, indépendamment de l'intensité du stimulus.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

Bien qu'il soit difficile à ce stade des analyses de proposer une interprétation des résultats (voir cependant les pistes de réflexion du document de travail au §0), cela confirme une implication du NST dans le circuit de la confiance perceptuelle rétrospective.

Pour aller un peu plus loin dans ce manuscrit, nous pouvons néanmoins nous essayer à une spéculation. Les oscillations 2-8 Hz sont liées au seuil de décision dans la discrimination perceptuelle, à l'inhibition de la réponse, qui est plus forte en situation d'incertitude (Herz et al., 2016). Il est possible que dans le cas des activités alpha et bêta liées à la détection, le NST joue un rôle similaire en tant que modulateur de décision : une activité plus élevée correspondrait à une inhibition de la réponse de détection. On pourrait donc s'attendre à une activité élevée pour les réponses à confiance basse, quelle que soit la réponse de détection. Pourtant, nous avons observé dans nos résultats une asymétrie : pour les stimuli non détectés, la confiance basse correspond bien à des oscillations élevées, mais ce n'est pas le cas pour les stimuli détectés. Cette asymétrie rappelle l'asymétrie des mesures de la métacognition dans la détection sensorielle, qui sont systématiquement moins élevées pour les décisions concernant l'absence que pour les décisions concernant la présence (Mazor et al., 2021) : lorsqu'on leur demande d'évaluer leur confiance d'avoir détecté un stimulus visuel, les rapports de confiance pour les réponses « non vu » sont plus bas et moins en accord avec l'exactitude de la détection que les évaluations suivant les réponses « vu ». Il pourrait être intéressant de vérifier la présence ou l'absence de cette asymétrie de l'activité du NST relative aux rapports de confiance dans une tâche de discrimination.

10.3.1.2 LES RAPPORTS DE CONFIANCE PERCEPTUELLE SONT REFLETES DANS L'ACTIVITE CORTICALE CENTRO-PARIETALE, EN INTERACTION AVEC LA DETECTION

Les résultats de l'étude 2 nous montrent que la positivité centropariétale modulée par l'intensité et la réponse de détection reflète également la confiance perceptuelle. En effet, lorsque les stimuli sont détectés, l'amplitude mesurée est plus importante dans le cas d'une confiance haute, et plus basse dans le cas d'une confiance basse. Cela corrobore les résultats des enregistrements EEG dans le cadre d'une tâche de discrimination vibrotactile (Herding et al., 2019), une autre tâche de détection vibrotactile (Pereira et al., 2021a), et une tâche de discrimination visuelle (Pereira et al., 2020). De même, ces résultats vont dans le sens des marqueurs corticaux de la confiance observés chez des participants ayant un trouble du spectre schizophréniques et contrôles appariés dans une tâche de discrimination visuelle (Rouy et al., 2023). A notre connaissance, c'est la première étude reproduisant ce résultat sur la positivité centro-pariétale dans une tâche de détection visuelle.

10.3.1.3 LA STIMULATION DU NST NE RESTAURE PAS LE DEFICIT METACOGNITIF OBSERVE

Les études portant sur le rôle du NST dans les jugements de confiance sont peu nombreuses. Cependant, d'après la littérature, la stimulation du NST est impliquée dans la modulation des seuils de décision qui sous-tendent l'élaboration des jugements de confiance. Nous avons donc fait l'hypothèse que la stimulation du NST modulerait les jugements de confiance perceptuelle.

Or, l'étude 2 nous a montré que la stimulation ne semblait pas moduler les rapports de confiance. Plus précisément, l'analyse bayésienne des rapports de confiance a montré une très faible quantité d'évidence en faveur d'un effet négatif de la stimulation sur la confiance, ce qui constitue un résultat inconclusif. L'analyse de l'EEG a montré que pour les potentiels évoqués par la détection d'un stimulus en interaction avec le niveau de confiance, les quantités d'évidence concernant un éventuel effet principal ou d'interaction de la stimulation étaient inconclusives également. Nos résultats vont

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

dans le sens d'une étude récente chez les participants avec MP, chez qui la stimulation du NST dorsal pendant une tâche d'apprentissage inversé n'avait pas d'influence significative sur les jugements de confiance (Trenado et al., 2023). Bien que Trenado et collègues aient également remarqué une association entre les réponses correctes et la confiance off-stimulation, cette association disparaissant on-stimulation, l'analyse globale échouait à confirmer un effet. De plus, dans cette étude, l'équipe n'avait pas mis en évidence de différence au niveau cortical entre haute et basse confiance, mais cette absence d'effet avait été recherchée dans la puissance des oscillations au niveau frontal alors que l'effet de la confiance au niveau cortical que nous avons observé concerne les potentiels évoqués centro-pariétaux.

Comment expliquer que la confiance perceptuelle soit corrélée à l'activité du NSTam, mais que la stimulation ne module pas les rapports de confiance ni l'EEG associé ? En réalité, notre expérience 4 ne permet pas d'exclure totalement un effet de la stimulation sur la confiance, car aucune quantité d'évidence n'est conclusive. Notons que le peu d'évidence collecté indique, au niveau comportemental, que la stimulation du NST pourrait abaisser la confiance perceptuelle : nous verrons ci-après grâce aux résultats de l'expérience 4 que la stimulation du NST réduit la confiance prospective multi-attributs. Dans l'idéal, pour déterminer la présence ou l'absence d'un effet de la stimulation sur les rapports de confiance perceptuelle et sur l'activité corticale associée, il conviendrait d'augmenter le nombre de sujet afin d'atteindre une quantité d'évidence suffisante en faveur de l'hypothèse nulle. L'augmentation du nombre de sujets pourrait également permettre l'observation d'un effet plus fort de la confiance sur les potentiels évoqués au niveau de groupes d'électrodes (et non des électrodes uniques PO8 et P3 isolées dans l'espace) ce qui permettrait l'utilisation de modèles bayésiens plus complets pour analyser l'EEG, ce qui n'a pas été fait en raison d'une quantité de données insuffisante.

10.3.2 LA CONFIANCE MULTI-ATTRIBUTS EST MODULEE PAR LA STIMULATION MAIS PAS CORRELEE AVEC L'ACTIVITE DU NST

Les expériences 1 et 2 avaient trait à une décision perceptuelle et des jugements de confiance relatifs à une décision précédemment prise. Le postulat était que la confiance se basait sur l'accumulation d'évidence qui suivait la prise de décision observée. Cependant, dans les expériences 3 et 4, les rapports de confiance était émis concernant la performance au challenge à venir dans le futur. Dans ce cas, le jugement de confiance ne pouvait pas être considéré comme une accumulation d'évidence au-delà du seuil nécessaire à la décision à prendre pendant le challenge lui-même (arrêter la balle dans la cible). Au moment du jugement de confiance, les seuls éléments d'évidence à disposition étaient les gains et les pertes mis en jeu, ainsi que le niveau de difficulté à venir.

10.3.2.1 L'ACTIVITE THETA N'EST PAS ASSOCIEE A LA CONFIANCE MULTI-ATTRIBUTS

De fait, une étude d'enregistrements unitaires de neurones du NST a montré que l'activité thêta chez les patients avec TOC était liée aux comportements de vérification, qui peuvent eux-mêmes être liés au doute et à la confiance illimitées (Burbaud et al., 2013). Par conséquent, nous nous attendions à observer chez les participants de notre étude un lien entre oscillations thêta du NST et rapports de confiance.

Dans l'étude 3, nous avons donc analysé l'activité thêta durant les 4 secondes après la présentation de la question de confiance, et 4 secondes avant la réponse de confiance donnée par le participant,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

afin de vérifier une éventuelle association de la puissance thêta avec le processus métacognitif en question. Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la confiance et l'activité thêta. Ces résultats vont à l'encontre des résultats de l'étude 1 qui montrent que la confiance perceptuelle rétrospective est corrélée à l'activité du NST. Ils sont également contradictoires avec les résultats de l'étude 4, qui montre que la stimulation du NST module les rapports de confiance prospective.

Cependant, ici, notre analyse de l'activité du NST portait sur la puissance de l'activité de la bande de fréquence thêta. Or, pour la confiance perceptuelle nous avons montré que l'activité corrélée à la confiance se situait dans les bandes alpha et bêta - la puissance bêta en particulier étant modulée via les caractéristiques des rafales. Il serait donc pertinent d'effectuer le même type d'analyse pour les bandes alpha et bêta. On pourrait également tenter d'explorer la présence éventuelle de rafales thêta, en caractérisant le cas échéant latence, durée, amplitude, fréquence afin de confirmer ou non une totale absence d'effet de la confiance prospective sur l'activité thêta. Cependant, il n'existe à notre connaissance pas d'étude mettant en évidence une activité thêta en rafales, bien que la stimulation en rafales thêta puisse être utilisée comme une approche thérapeutique (M. A. Horn et al., 2020). Enfin, pour quantifier l'information en faveur d'une absence d'effet, une telle analyse devrait utiliser une approche bayésienne, seule à même de quantifier une éventuelle absence d'effet contrairement à une approche fréquentiste qui permet d'évaluer la probabilité d'observer un certain résultat si l'hypothèse nulle est vraie, non l'inverse.

10.3.2.2 LA CONFIANCE PROSPECTIVE EST MODULEE PAR L'ENJEU DE L'ACTION A VENIR

Afin de pouvoir comparer les rapports de confiance entre les différents groupes, nous avons procédé au calibrage du niveau de difficulté du challenge cognitif, de façon à obtenir un niveau de performance équivalent dans tous les groupes. Nous avons tout de même vérifié la performance et nous avons eu la surprise de constater que la performance des participants contrôles était significativement plus basse que chez les participants on- ou off-stimulation. Nous proposons des hypothèses explicatives plus bas. Quoi qu'il en soit, nous avons décidé d'exclure l'analyse des sujets contrôles de l'analyse de la confiance.

On pourrait attendre d'un observateur idéal que le niveau de confiance dans le challenge dépende uniquement de la probabilité subjective de réussite, elle-même inférée de la difficulté annoncée du challenge. Cependant, de récentes études ont montré que dans les décisions en condition risquée, c'est-à-dire faisant intervenir une probabilité de résultat et non une certitude, les jugements de confiance intègrent également d'autres éléments que la probabilité de réussite (da Silva Castanheira et al., 2021). Pour analyser la confiance chez les participants avec TOC, nous avons raisonné dans l'étude 4 que la confiance prospective multi-attributs serait fonction de l'évidence disponible, constituée des gains, pertes et de la difficulté, ainsi que de la probabilité d'accepter ou non le challenge (choix). Nos résultats montrent que la probabilité d'accepter interagit avec le niveau de difficulté, mais aussi avec les pertes en jeux dans le challenge, tandis que le gain n'a pas d'influence. Il a été montré dans une tâche de décision perceptuelle que la confiance prospective était également influencée par les jugements de confiance rétrospective précédents, eux-mêmes dépendants de la rapidité et de la justesse des décisions perceptuelles précédentes (Fleming et al., 2016). Il serait donc intéressant de tester comment dans notre tâche, la confiance rétrospective peut-être modélisée en fonction de l'utilité subjective prenant en compte gains, pertes et difficulté ainsi qu'un terme de fatigue temporelle (Vinckier et al., 2018), ainsi que le taux de succès observé aux choix précédents, et les rapports de confiance précédents.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

10.3.2.3 LA STIMULATION DU NST REDUIT LES RAPPORTS DE CONFIANCE PROSPECTIVE EN INTERAGISSANT AVEC LA DIFFICULTE ET LE CHOIX

Comparant le niveau de confiance entre patients avec TOC off- et on-stimulation, à niveau de performance égale, nos résultats montrent que la stimulation interagit avec les rapports de confiance à différents niveaux. D'une façon générale, les participants on-stimulation sont moins confiants que les participants off-stimulation, ce qui est inattendu lorsque l'on considère que le TOC est connu pour être « la maladie du doute », et sachant que la stimulation chronique a un effet de soulagement des symptômes cliniques, notamment du besoin de vérification. De plus, nous avons constaté une interaction additive entre le choix et la stimulation sur la confiance : lorsque le défi était accepté, la différence de confiance entre les participants off- et on-stimulation était plus grande que lorsque le défi était refusé, bien que la différence soit significative dans les deux conditions de choix. Nos résultats indiquent également que la stimulation augmente la sensibilité de la confiance à la difficulté du challenge : la confiance se réduit plus rapidement à mesure que le niveau de difficulté augmente. Enfin, nous avons observé une interaction triple entre la stimulation, le choix et la difficulté : lorsque le défi était refusé, la pente liée à la difficulté était augmentée par la stimulation. En revanche, lorsque le défi était accepté, la pente n'était pas modulée par la stimulation (tout en étant plus importante que dans les 2 conditions de stimulation pour un challenge refusé). A ce stade, il n'est pas possible de savoir si cette modulation de la confiance se fait dans le sens d'une normalisation vers le comportement des participants contrôle. Pour cela, une analyse plus approfondie serait nécessaire, en employant l'un des outils mentionnés dans le chapitre introductif sur la métacognition, par exemple le méta-d' (Maniscalco, 2012), le m-ratio, ou encore une approche hiérarchique avec le h-meta d' (Fleming, 2017).

Domaine-spécificité de la confiance

En ce qui concerne la mise en parallèle des résultats sur la confiance perceptuelle rétrospective et la confiance multi-attributs prospectives, certaines expériences suggèrent que la confiance est encodée dans le circuit décisionnel, d'autres qu'il existe un mécanisme et des structures dédiés (Grimaldi et al., 2015), ce que semble indiquer la mobilisation de zones corticales différentes (Fleming et al., 2012, 2012). La modulation de la confiance prospective mais pas rétrospective par la stimulation du NST plaide pour une composante domaine-spécifique de la confiance. Nos résultats montrent que le NST intervient bien dans différents processus métacognitifs, mais différemment : activité corrélée mais pas de causalité détectée pour la confiance rétrospective, modulation de la sensibilité mais pas corrélation pour la confiance prospective.

10.4 SUR L'ETAT AFFECTIF ET LES RAPPORTS D'HUMEUR INSTANTANES

Dans les études 3 et 4, nous avons collecté des rapports d'humeur à intervalles réguliers. Chaque participant avait pour consigne explicite de prendre pour référence son état émotionnel à l'instant du démarrage de la tâche, puis de donner un jugement d'humeur en fonction des changements

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

instantanés de son humeur par rapport au début de la tâche. Ces rapports d'humeur étaient collectés de façon espacée et aléatoire, à une fréquence moyenne d'un rapport d'humeur tous les 4 essais. Dans nos analyses, nous avons donc utilisé seulement un quart des essais, ceux pour lesquels nous disposions du rapport d'humeur. En raison de la réduction importante du nombre d'essais utilisables, nous avons choisi de ne pas considérer la condition d'agentivité dans l'analyse.

10.4.1 L'ACTIVITE THETA DU NST EST ASSOCIEE AVEC LA VALEUR DU FEEDBACK ET LES FLUCTUATIONS DE L'HUMEUR

Le rôle du noyau sous-thalamique dans le circuit limbique est documenté (Alexander et al., 1986; Nambu et al., 2002; Perez-Costas et al., 2010). Plus particulièrement, il a été montré que l'activité thêta du NST est corrélée à la valence émotionnelle de stimuli visuels (Buot et al., 2020). De plus, Vinckier et collègues ont montré un lien bidirectionnel entre la perception du feedback et le rapport d'humeur (Vinckier et al., 2018). Dans l'étude 3, nous avons donc étudié les oscillations thêta en fonction des rapports d'humeur, ainsi que du montant du feedback monétaire à l'issue du challenge. Ce montant pouvait être positif ou négatif dans le cas d'un challenge accepté, ou quasi-nul dans le cas d'un challenge rejeté.

Nos résultats montrent que pendant les 4 secondes suivant l'apparition du feedback monétaire sur l'écran, les oscillations thêta étaient significativement corrélées au montant du feedback. De plus, nous avons observé une corrélation positive entre l'activité thêta et le rapport de l'humeur, au moment de présentation de l'écran de choix ainsi qu'au moment du rapport lui-même. Ce résultat confirme un encodage de l'état émotionnel dans les oscillations thêta du NST, consistant avec les études précédentes (Buot et al., 2013, 2020; Rappel et al., 2019). Notre analyse exploratoire de la localisation des contacts réactifs montre que parmi les 51 contacts réagissant au feedback et/ou à l'humeur, 21 contacts réagissaient aux deux. De plus, le feedback monétaire positif comme l'humeur positive réduisaient l'activité thêta : la direction de l'effet est cohérente avec la valence. Ces résultats vont dans le sens d'un lien entre l'état émotionnel et le type de feedback reçu (Mellers et al., 1997; Vinckier et al., 2018). Vinckier et collègues ont d'ailleurs proposé un modèle de l'humeur prenant en compte l'intégration des feedbacks négatifs et positifs au cours du temps, modèle dont la validité a été confirmée au niveau cortical (Cecchi et al., 2022; Vinckier et al., 2018) : les résultats de notre étude le complètent au niveau sous-cortical. Pour pousser l'analyse, il serait intéressant d'utiliser ce modèle de l'humeur sur nos données afin d'extrapoler des rapports d'humeur théoriques lors de chaque essai (alors que dans nos données nous n'avons qu'un jugement de confiance pour 4 essais) et de refaire l'analyse de thêta en incluant tous les essais, et pas seulement les essais avec rapport de l'humeur.

En dernière remarque, notons que l'analyse exploratoire montre que sur les 54 considérés, la quasi-totalité des contacts (51) avaient une activité corrélée au rapport d'humeur, alors même que la localisation de ces électrodes était hétérogène, incluant des zones des territoires moteurs, associatifs, voire extérieures au NST. En tout état de cause, l'activité corrélée aux rapports d'humeur n'était donc pas cantonnée au territoire limbique. Justement, l'organisation tripartite du NST est périodiquement remise en question. Des travaux récents du GIN sur le primate non humain dans la thèse de Mathilde Bertrand (Bertrand, 2023) montrent qu'il n'y aurait pas en soi de « territoire limbique » du NST mais plutôt une diffusion des neurones de l'humeur sur l'ensemble du NST, en superposition avec les territoires moteur et associatif. Cela pourrait expliquer dans nos

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

résultats que l'humeur est encodée sur un plus grand nombre de contacts que les attributs de choix ou encore la confiance.

10.4.2 LA STIMULATION DU NST AMELIORE L'HUMEUR

Différentes études ont montré l'implication du NST dans la modulation affective. La modulation de l'humeur par la stimulation du NST chez des patients avec MP est un phénomène largement documenté (Accolla & Pollo, 2019; Buot et al., 2013; Campbell et al., 2012; Castrioto et al., 2014; Okun et al., 2014). Chez les patients avec TOC, une autre étude a montré que la stimulation du NST crée un biais émotionnel positif pour les stimuli de faible valence émotionnelle, ce qui pourrait expliquer l'effet de la stimulation chronique qui améliore l'état émotionnel des patients (Polosan et al., 2019). Dans l'étude 4, nous nous attendions donc à observer une modulation de l'humeur par la stimulation chez les participants avec TOC. Et en effet, nous avons pu constater que les rapports d'humeur semblaient augmentés par la stimulation. Chez les patients stimulés, le score d'humeur instantanée moyen devenait alors plus élevé que chez les contrôles, alors qu'il n'y a pas de différence significative de l'humeur entre participants off et groupe contrôle. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de l'étude 3 montrant une activité du NST corrélée avec les rapports d'humeur. Notons également que dans une étude randomisée en double aveugle, les huit patients ont déclaré préférer la stimulation du NST au NAc ou noyau caudé (cible VC/Vs) en raison d'une meilleure expérience subjective, l'impression de « se sentir mieux » en comparaison des autres périodes de stimulation (M.-L. Welter et al., 2020), ce qui serait cohérent avec notre résultat.

Confirmation de l'implication du NST dans l'humeur

Nos résultats aux études 3 et 4 montrant la corrélation de l'activité du NST avec les rapports d'humeur, et la modulation des rapports d'humeur par la stimulation du NST s'inscrit dans la continuité de nombreuses études. L'étendue des contacts ayant enregistré une activité corrélée aux rapports d'humeur, dans des zones qui semblent extérieures au territoire « limbique » du NST, nous incite à penser que ce territoire pourrait être plus étendu que dans la représentation tripartite classique, voire superposé aux autres territoires, comme semblent l'indiquer de récents travaux chez le primate non humain (Bertrand, 2023).

11 CE QUE NOUS AVONS APPRIS SUR LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Dans cette section, je discuterai les résultats sous l'angle des apports cliniques, en suivant l'ordre des chapitres 2 et 3 de l'introduction.

Je commencerai donc par **la caractérisation des TOC** à propos de la **décision**, de la **confiance**, et du **traitement émotionnel**. Les expériences 1 et 2 n'ont pas montré d'anomalie de la détection perceptuelle dans le trouble. En revanche les expériences 3 et 4 montrent que les patients sont plus sensibles à la perte dans leur probabilité d'accepter, ce qui semble confirmer une aversion au risque

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

dans la décision multi-attributs. Concernant la confiance, les expériences 1 et 2 montrent qu'il y a un déficit de sensibilité métacognitive perceptuelle chez les TOC, mais nous n'avons pas constaté de biais négatif de la confiance. Nous n'avons pas trouvé de différence dans les rapports d'humeur instantanés entre participants off-stimulation et participants contrôles.

Je continuerai ensuite par les implications des résultats à propos de la thérapie de **stimulation cérébrale profonde du NST** : effets cliniques, émotionnels et cognitifs. Les quatre études nous montrent que la stimulation chronique réduit les scores Y-BOCS. De plus, les scores de dépression et d'anxiété des patients stimulés de façon chronique sont similaires à ceux des participants contrôles. En revanche, la stimulation court-terme dans les expériences 2 et 4 ne module pas les scores cliniques. La durée du washout est donc discutée.

11.1 CARACTERISATION COMPORTEMENTALE DU TOC

11.1.1 LE TOC, UNE PATHOLOGIE DE LA DECISION ?

Parmi les hypothèses explicatives de la pathologie figure un dysfonctionnement de la prise de décision. Ce dysfonctionnement a été observé notamment au niveau de l'accumulation d'évidence (Banca et al., 2015; Hauser, Allen, et al., 2017; Marton et al., 2019; Nestadt et al., 2016), de la décision multi-attributs (Foa et al., 2003; George et al., 2019; Vaghi et al., 2019) ou du basculement entre comportement habituel et comportement basé sur la valeur (Gillan et al., 2011; Graybiel & Rauch, 2000; Sachdev & Malhi, 2005). L'effet de la stimulation du NST sur les symptômes du TOC serait dû à la normalisation du processus de décision (Haynes & Mallet, 2012). Les études effectuées nous permettent d'éclairer les aspects concernant la décision perceptuelle et la décision multi-attributs.

11.1.1.1 PAS DE DIFFERENCE DANS LA DETECTION PERCEPTUELLE

Concernant la décision de détection perceptuelle, dans les expériences 1 et 2, nous avons fait en sorte d'étalonner le niveau de difficulté de la tâche par rapport à chaque participant, de façon à obtenir un niveau de performance comparable entre contrôles et patients stimulés (probabilité de détection de 50% pour un stimulus présenté au seuil de détection mesuré par participant), au jour 0 de l'enregistrement. La comparaison de la valeur absolue des seuils de détection mesurés pendant la phase d'étalonnage nous indique une absence de différence entre patients on-stimulation et contrôles. De plus, nous avons constaté une absence de différence sur la détectabilité (pente de la courbe psychométrique) entre patients et contrôles. Enfin, il n'y avait pas non plus de différence au niveau des fausses alarmes entre les groupes. En cohérence avec ces résultats comportementaux, nous avons observé une absence de modulation du signal EEG relatif à la détection entre participants avec TOC et contrôles. Nos résultats de l'étude 1 comme de l'étude 2 vont en faveur d'une absence de différence dans la détection perceptuelle entre les patients et les sujets contrôles. Ces résultats vont à l'encontre des autres études que nous avons relevées sur la décision perceptuelle, toutes basées sur des tâches de discrimination de type RDK, indiquant des taux de diffusion d'évidence plus faibles chez les participants avec TOC (Banca et al., 2015; Hauser, Allen, et al., 2017; Marton et al., 2019).

11.1.1.2 MEILLEURE PERFORMANCE DANS LE CHALLENGE COGNITIF CHEZ LES PATIENTS

Afin de pouvoir comparer les rapports de confiance entre les différents groupes, patients et contrôles dans l'étude 4 portant sur la décision multi-attributs, nous avons dû vérifier que les

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

performances au challenge cognitif étaient équivalentes. De façon inattendue, nos résultats montrent que la performance des patients était globalement supérieure à la performance des sujets contrôles. Pourtant, le design expérimental comprenait une phase d'étalonnage qui aurait dû faire en sorte que le niveau de difficulté soit équivalent pour chaque participant, afin d'obtenir une probabilité de succès identique. Plus précisément, la probabilité de succès en condition agent était, chez les participants contrôles, significativement inférieure à la probabilité de succès en condition non-agent, alors que cette différence de performance selon l'agentivité n'était pas présente chez les participants avec TOC, on- ou off-stimulation. Cette probabilité de succès se reflétait d'ailleurs dans la probabilité d'accepter chez les participants contrôles, qui était significativement plus basse en condition agent qu'en condition non-agent. Bien que cette moindre propension à accepter en condition agent soient contradictoire avec les résultats obtenus chez d'autres participants contrôles (Vinckier et al., 2018) ou avec épilepsie (Cecchi et al., 2022), elle est cohérente avec la performance réelle du groupe : le groupe moins performant au challenge cognitif était également celui avec la probabilité d'accepter le challenge la plus basse.

La première explication envisagée était un effet d'apprentissage chez les patients. En effet, pour les contrôles, la présentation de la tâche avec phase de calibration puis l'enregistrement des sessions se déroulait sur la même demi-journée, tandis que pour les participants avec TOC, la présentation de la tâche et le calibrage s'effectuaient la veille de deux jours consécutifs d'enregistrement des sessions. Nous avons écarté cette hypothèse en comparant la probabilité de succès au challenge cognitif en fonction du temps, dans chaque groupe. Nous n'avons constaté ni effet d'apprentissage ni effet de fatigue, dans aucun des groupes. En revanche, la performance des participants contrôles s'est avérée plus basse que chez les participants on- ou off-stimulation, quel que soit le numéro du bloc de tâche en cours.

Nous proposons donc une autre hypothèse, plus spéculative : au cours des 3 jours de l'enregistrement, les patients ont rencontré quotidiennement un médecin psychiatre chargé de leur suivi (lui-même en condition d'aveugle concernant l'état de la stimulation), avec lequel ils ont tous témoigné d'un lien fort, ainsi que d'autres personnels soignants familiers, au sein du bâtiment Psychiatrie de l'hôpital qui les a accueillis et soignés, tandis que les participants contrôles étaient enregistrés au laboratoire de psychologie du campus universitaire, sans rencontrer de chercheur en blouse blanche, ni aucune personne ayant été dans une relation de soin avec eux. Cela pose une possibilité d'effet Pygmalion/blouse blanche qui aurait pu encourager la performance des patients, effet dont n'auraient pas bénéficié les sujets sains. A l'avenir, cela pourrait être corrigé en organisant les passations expérimentales des participants contrôles à l'hôpital (ce qui n'avait pas été fait pour des raisons administratives et pratiques), et en faisant en sorte que les évaluations cliniques des participants avec TOC soient réalisées par des médecins ne faisant pas partie du parcours de soins habituel. Quoi qu'il en soit, nous avons décidé d'exclure les sujets contrôles de l'analyse de la confiance.

11.1.1.3 UNE PLUS GRANDE AVERSION A LA PERTE ET UNE MOINDRE DERIVE TEMPORELLE CHEZ LES PATIENTS

D'après l'étude 4 également, nous avons constaté que les participants avec TOC off-stimulation intégraient les pertes différemment des participants contrôles. En effet, les participants avec TOC étaient significativement plus sensibles à la perspective de perte dans leur probabilité d'accepter (ou plutôt, en l'occurrence, de refuser) le challenge, montrant une forme d'aversion au risque. Au

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

contraire, cette même étude 4 ne montre pas de différence de prise en compte de la récompense (gain) chez les patients, contrairement à différentes autres études (Figeo et al., 2011; George et al., 2019). S'il y a un dysfonctionnement du système de la valeur dans les TOC, nos études indiquent qu'il se situerait plus probablement au niveau de l'intégration du poids de la perte, plus significatif chez les patients.

Enfin, nous avons constaté chez les participants avec TOC une grande stabilité du choix dans le temps, en dépit du fait que les participants avec TOC effectuaient trois jours d'enregistrement contre un jour chez les participants contrôles. Le paramètre kT du modèle de Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018), représentatif d'un effet de dérive temporelle, était significativement plus élevé chez les patients que chez les participants contrôles en condition agent, où ils étaient de moins en moins susceptibles d'accepter le challenge. Cette différence n'était pas visible en condition non-agent. Il est difficile d'interpréter cette différence comme un dysfonctionnement éventuel de la décision chez les patients. En effet, il faut rappeler le niveau de performance au challenge cognitif entre les groupes : chez les participants contrôles, la performance était nettement inférieure en condition agent qu'en condition non-agent, ce qui n'était pas le cas chez les participants avec TOC, et alors même que le niveau de difficulté était sensé être équivalent puisqu'il avait été étalonné pour chaque participant individuellement. Il se peut que la dérive temporelle du choix, avec une tendance à refuser plus chez les participants contrôles, relève d'un comportement adaptatif, en fonction de la contre-performance au challenge constatée par les participants contrôles, alors que cet ajustement n'aurait pas été nécessaire chez les patients. Il serait intéressant de reproduire cette expérience en contrôlant la performance de façon à voir si le paramètre de dérive temporelle est réellement différent, à performance égale, entre patients et participants contrôles. On pourrait également manipuler le niveau de difficulté réelle de la tâche afin de voir s'il y a une adaptation comportementale. En effet, parmi les caractéristiques des TOC on trouve une inflexibilité attentionnelle et comportementale (Chamberlain et al., 2021; Remijnse et al., 2006; Vaghi, Luyckx, et al., 2017) qui pourrait se traduire par une dérive temporelle nulle chez les patients, quelle que soit l'évolution de la performance.

Un déficit dans la décision multi-attributs chez les patients

Nos résultats permettent d'effectuer une comparaison entre décision perceptuelle (inchangée chez les patients) et décision multi-attributs (altérée chez les patients). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude : en utilisant une tâche combinant décision basée sur la valeur et décision perceptuelle, Pushkarskaya et collègues ont montré que dans les TOC, la décision basée sur la valeur était altérée par une accumulation d'évidence insuffisante, tandis qu'elle n'était pas altérée pour les décisions perceptuelles (Pushkarskaya & Ma, 2020).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

11.1.2 LE TOC, UNE PATHOLOGIE DE LA METACOGNITION ?

Les TOC, parfois appelés « maladie du doute », sont caractérisés par un dysfonctionnement de la confiance, qui constitue un symptôme majeur de la pathologie (Kiverstein et al., 2019; Lazarov et al., 2012; Nikodijevic et al., 2015), qu'il s'agisse de confiance perceptuelle, en la mémoire ou en l'attention (Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017). La stimulation du NST ayant pour effet de réduire les symptômes, nous nous attendions à observer à la fois une activité du NST relative à la confiance, et une modulation des rapports de confiance par la stimulation, qu'il s'agisse de confiance relative à la détection sensorielle, ou à la décision multi-attributs, dans le sens d'une normalisation.

11.1.2.1 PAS DE BIAIS DE SOUS-CONFIANCE PERCEPTUELLE CHEZ LES PATIENTS

Dans l'étude 2 relative à la détection perceptuelle, nous avons collecté des rapports de confiance chez des participants avec TOC et des participants contrôles ayant un niveau de performance comparable sur la tâche de détection. Nos résultats ont montré une absence de différence entre ces deux groupes : l'information disponible va dans le sens de l'hypothèse nulle. Les participants avec TOC ne présentent pas de biais de sous-confiance en leur perception, ce qui va à l'encontre d'une méta-analyse indiquant un biais de sous-confiance perceptuelle (Dar et al., 2022). Cependant, nous pouvons faire deux observations concernant cette méta-analyse. La toute première, est que bien que l'article indique porter sur la mémoire et la perception, parmi les 19 études considérées, une seule porte sur la perception sensorielle avec une tâche de discrimination visuelle de type RDK et les 18 autres sur la mémoire ou les compétences sémantiques. Il se peut que le résultat global ne soit pas représentatif de la confiance sensorielle, mais seulement de la confiance en la mémoire. La deuxième observation est que dans cette méta-analyse, la mesure de la sous-confiance à performance égale est mesurée indirectement par la différence entre la taille de l'effet de la performance à la tâche et la taille de l'effet de la confiance. Dans notre étude, nous pouvons comparer directement les rapports de confiance car le niveau de difficulté de la tâche de détection a été ajusté pour chaque participant de manière à obtenir une performance égale. Nous n'avons pas observé d'effet principal du groupe sur la confiance. Ces résultats vont dans le sens de l'étude de Vaghi et collègues, qui montrent une confiance intacte chez les patients dans une tâche d'inférence probabiliste visuelle (Vaghi, Luyckx, et al., 2017).

Dans l'étude 4 relative à la décision multi-attributs, nous avons également collecté des rapports de confiance chez participants avec TOC et contrôles. L'inspection visuelle des rapports de confiance montre qu'en condition d'agentivité, les participants contrôles sont moins confiants que les participants avec TOC. Cela semble cohérent avec les résultats de performance au challenge cognitif, performance significativement inférieure chez les participants contrôles. Cependant, nous n'avons pas effectué la comparaison statistique de la confiance entre participants avec TOC et participants contrôles car le niveau de performance au challenge cognitif n'était pas comparable. Afin de rendre possible cette comparaison, il faudrait neutraliser la performance de niveau 1 en utilisant une mesure adaptée telle que le m-ratio, si la quantité de données le permet (Maniscalco, 2012), ou le h-meta d'(Fleming, 2017). En utilisant un modèle bayésien quantifiant l'évidence présente en faveur de l'hypothèse nulle, cela permettrait de voir si l'absence de biais de la confiance perceptuelle est retrouvé également au niveau de la confiance multi-attributs.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

11.1.2.2 DEFICIT METACOGNITIF RELATIF A LA DETECTION CHEZ LES PATIENTS

Dans l'étude 2, en comparant les rapports de confiance perceptuelle, nous avons observé une interaction entre le groupe, le rapport de détection, et l'intensité du stimulus. L'interaction indiquait que chez les participants avec TOC off-stimulation, le rapport de confiance était moins susceptible d'être modulé par l'intensité du stimulus, lorsque ce dernier était perçu, allant dans le sens d'une sensibilité moindre de la confiance, et donc d'un déficit de la performance métacognitive. L'évidence disponible au niveau comportemental, bien que faible, était corroborée au niveau des potentiels évoqués à l'EEG par les stimuli perçus. En effet, l'amplitude des potentiels évoqués était davantage modulée par l'intensité du stimulus détecté chez les participants contrôles que chez les participants avec TOC. Formulé autrement, les potentiels évoqués rendent moins compte de l'intensité du stimulus chez les patients que chez les contrôles. Ces résultats sont cohérents avec les autres études faisant l'hypothèse d'un déficit métacognitif chez les patients (Wells, 2000; Wells et al., 2017). Ils confirment également les résultats obtenus dans une population sous-clinique hautement compulsive dans une tâche de discrimination visuelle de type RDK (Hauser, Allen, et al., 2017).

Un possible biomarqueur cortical des TOC ?

L'étude 2 nous a permis de constater un déficit métacognitif relatif à la détection visuelle, se reflétant dans l'activité corticale, au niveau de la positivité centro-pariétale. Cette manifestation pourrait constituer un biomarqueur de la pathologie. L'intérêt de l'identification de biomarqueurs est la facilitation du diagnostic, qui peut se faire plus rapidement et plus précocement, de façon à assurer une meilleure prise en charge des patients. La surveillance de l'évolution de biomarqueurs peut également renseigner sur l'évolution de la maladie. L'identification de biomarqueurs pour les troubles psychiatriques en général permet également de « matérialiser » ces troubles « invisibles » parfois stigmatisés par le grand public.

L'investigation de l'activité corticale liée à la prise de décision multi-attributs, qui n'a pas pu être faite durant le temps de la thèse, pourrait peut-être également mener à l'identification d'autres biomarqueurs, éventuellement sensibles à la SCP et qui pourraient constituer une indication supplémentaire sur le potentiel de réponse au traitement pour un patient donné.

11.1.2.3 LA CONFIANCE PROSPECTIVE MULTI-ATTRIBUTS N'EST PAS MODULEE PAR L'AGENTIVITE CHEZ LES PATIENTS

Dans les études 3 et 4 portant sur la décision basée sur la valeur avec rapports de confiance prospective, nous avons introduit une condition d'agentivité : soit le participant devait effectuer lui-même un challenge cognitif, soit c'était l'ordinateur qui réalisait ce challenge. Cette condition était motivée par une autre étude dans laquelle les participants montraient une meilleure performance métacognitive lorsqu'ils étaient eux-mêmes acteurs de la décision perceptuelle qu'ils évaluaient par leur rapport de confiance rétrospective (Pereira et al., 2020). Dans notre tâche, la confiance était évaluée dans une décision multi-attributs et concernait la performance à un challenge à venir, il s'agissait donc d'une confiance prospective. D'autres études ont montré que la

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

confiance prospective et la confiance rétrospective partageait un mécanisme de confiance générale (« *over-confidence process* », Fleming et al., 2016), et que la confiance prospective est un bon prédicteur à la fois de la performance et de la confiance rétrospective (Zacharopoulos et al., 2022). Nous avons donc cherché à savoir si la confiance prospective était également modulée par la condition d'agentivité. Cependant, nos résultats n'ont pas montré d'adaptation de la confiance à la condition d'agentivité, qu'il s'agisse des participants avec TOC en situation post-opératoire (étude 3), ou des participants avec TOC on- ou off-stimulation (étude 4). Afin de confirmer cette absence d'effet, il serait intéressant de quantifier l'évidence en faveur de l'hypothèse nulle en appliquant un modèle bayésien aux données disponibles.

11.1.2.4 UN POSSIBLE DEFICIT METACOGNITIF DE SENSIBILITE A LA DIFFICULTE DANS LA DECISION MULTI-ATTRIBUTS CHEZ LES PATIENTS NON STIMULES

En utilisant la même tâche que dans les études 3 et 4, Vinckier et collègues ont montré chez des participants sains que les attributs du choix, gain et perte, n'avaient pas d'influence sur la confiance (Vinckier et al., 2018). Cependant, dans l'étude 3 portant sur des participants avec TOC pendant leur séjour post-opératoire, nos résultats indiquent plutôt que la confiance était biaisée positivement par le gain, et négativement par la perte. Ces résultats, à l'encontre de ceux de l'étude de Vinckier et collègues, sont cohérents avec ceux de Lebreton et collègues (Lebreton, Langdon, Sliker, Nooitgedacht, Goudriaan, Denys, Holst, et al., 2018). Dans leur étude portant sur des discriminations perceptuelles avec incitation monétaire positive ou négative et jugements de confiance associés, Lebreton et collègues ont montré que les enjeux monétaires avaient un effet motivationnel améliorant la sensibilité de la confiance, mais aussi biaisant la confiance positivement (pour une perspective de gain) ou négativement (pour une perspective de perte), pour un niveau de difficulté constant.

Les résultats de Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018) montraient également que le niveau de difficulté à venir n'avait pas d'influence sur les jugements de confiance des participants sains. Ce résultat peut paraître surprenant. En effet, comme nous l'avons indiqué dans les chapitres précédents, la confiance est définie comme l'estimation subjective de la probabilité d'avoir pris la bonne décision. Dans le cas de la confiance prospective, l'estimation porte sur la probabilité d'être performant lors d'une tâche à venir. Or, cette probabilité de performance dépend, par définition, de la confrontation entre habileté du participant et niveau de difficulté intrinsèque du challenge. A la question « pensez-vous gagner » à un challenge risqué, on s'attendrait donc à ce qu'un observateur idéal prenne en compte le paramètre de la difficulté de la tâche, ce qui n'est pas le cas dans les résultats de Vinckier et collègues. Il aurait été intéressant de quantifier l'évidence présente en faveur de l'hypothèse nulle, ce qui à notre connaissance n'a pas été fait puisque les statistiques présentées dans le reste de l'article sont de nature fréquentiste. Cela permettrait de savoir s'il s'agit d'une réelle absence d'effet de la difficulté, ou simplement d'une absence d'observation dudit effet dans l'échantillon considéré. De même, nos résultats dans l'étude 3 montrent que chez les participants avec TOC en période postopératoire, non stimulés, le niveau de difficulté n'avait pas d'effet visible sur la confiance. De même, il serait intéressant dans une analyse à venir de quantifier l'évidence en faveur de l'hypothèse nulle en utilisant ici un modèle bayésien, si la quantité de données le permet (9 participants aux données exploitables).

En effet, dans l'étude 4 comparant 13 participants avec TOC avec ou sans stimulation du noyau sous-thalamique et 18 participants contrôles, nous avons constaté que le niveau de difficulté était

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

pris en compte dans les rapports de confiance chez les participants avec TOC on-stimulation ainsi que chez les participants contrôles, mais pas chez les participants avec TOC off-stimulation. Plus précisément, en comparant uniquement les participants avec TOC on- et off-stimulation (ce que nous permet de faire leur niveau de performance au challenge comparable) grâce à un modèle mixte intégrant gain, perte et difficulté ainsi que le choix d'accepter ou de rejeter le challenge, nous avons montré que la stimulation interagissait avec la difficulté. Chez les patients stimulés, la pente de la régression de la confiance sur la difficulté était plus importante que chez les patients non-stimulés, indiquant que la stimulation augmentait la sensibilité des rapports de confiance à la difficulté. Enfin, nous avons constaté une double interaction entre la stimulation, le choix et la difficulté. Lorsque le challenge était rejeté, la stimulation augmentait la sensibilité à la perte pour rejeter le challenge. Ces résultats semblent indiquer que la stimulation augmente la sensibilité à la perte dans les rapports de confiance, ce qui contribue à rapprocher le comportement des patients TOC de celui d'un observateur idéal. Nos analyses n'ont cependant pas caractérisé le comportement réel des sujets contrôles, qui ne correspond peut-être pas à celui de l'observateur idéal.

11.1.2.5 LA STIMULATION PRESERVE LA CONFIANCE PERCEPTUELLE ET AMELIORE LA SENSIBILITE DE LA CONFIANCE MULTI-ATTRIBUTS

D'après les résultats précédemment discutés, la stimulation du NST ne module pas la confiance perceptuelle. Par ailleurs, dans l'étude 4 comparant participants avec TOC avec ou sans stimulation du noyau sous-thalamique et groupe contrôle dans la décision multi-attributs, nous avons constaté que le niveau de difficulté était pris en compte dans les rapports de confiance chez les participants avec TOC on-stimulation ainsi que chez les participants contrôles, mais pas chez les participants avec TOC off-stimulation. Plus précisément, en comparant uniquement les participants avec TOC on- et off-stimulation (ce que nous permet de faire leur niveau de performance au challenge comparable) grâce à un modèle mixte intégrant gain, perte et difficulté ainsi que le choix d'accepter ou de rejeter le challenge, nous avons montré un effet principal de la stimulation : les participants stimulés étaient moins confiants que les participants non-stimulés. Pourtant, dans le groupe de patients considérés, la stimulation chronique avait bien eu un effet de réduction des symptômes du TOC. Le soulagement des symptômes par la stimulation chronique du NST n'est donc pas médié par un biais d'augmentation de la confiance, puisque la confiance perceptuelle moyenne a été conservée, et la confiance multi-attributs abaissée. Concernant la confiance multi-attributs, nous ne pouvons pas affirmer en l'état des analyses que la confiance des patients est normalisée (rapprochée du niveau de confiance des participants contrôles), il faudrait pour cela neutraliser le facteur performance au challenge cognitif.

Concernant la sensibilité des jugements de confiance, en comparant uniquement les participants avec TOC on- et off-stimulation (ce que nous permet de faire leur niveau de performance au challenge comparable) grâce au modèle mixte intégrant gain, perte et difficulté ainsi que le choix d'accepter ou de rejeter le challenge, nous avons montré que la stimulation interagissait d'une part avec le choix, et d'autre part avec la difficulté. D'une part, lorsque le challenge était accepté, les participants stimulés étaient moins confiants que les participants non stimulés, alors que lorsque le challenge était rejeté, cette différence de confiance était moindre. D'autre part, chez les patients stimulés, la pente de la régression de la confiance sur la difficulté était plus importante que chez les patients non-stimulés, indiquant que la stimulation augmentait la sensibilité des rapports de confiance à la difficulté. Enfin, nous avons constaté une double interaction entre la stimulation, le choix et la

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

difficulté. Lorsque le challenge était rejeté, la différence de la pente de régression de la confiance sur la difficulté était significative, indiquant que la stimulation augmentait la sensibilité à la perte pour rejeter le challenge. Ces résultats semblent indiquer que la stimulation a pour effet de moduler la sensibilité de la confiance aux attributs du choix, et plus particulièrement à l'attribut qu'un observateur idéal considérerait le plus important : la difficulté. Sans toutefois pouvoir comparer directement avec les rapports de confiance des participants contrôles, cela semble aller dans le sens d'une amélioration de la qualité des jugements de confiance et donc d'une normalisation.

Pas de sous-confiance, mais un déficit dans la sensibilité métacognitive chez les patients

Contrairement à la littérature existante, nos résultats montrent que la confiance perceptuelle n'est pas biaisée négativement dans les TOC. En revanche, nous avons observé deux types de déficit métacognitif : une performance réduite de la confiance dans la décision perceptuelle, ainsi qu'une sensibilité réduite à la difficulté dans la confiance prospective multi-attributs. Ce résultat est important car le doute et la confiance sont des dimensions cliniques majeures de ce trouble.

11.1.3 LE TOC, UN TROUBLE LIÉ À L'ANXIÉTÉ ET AUX ÉMOTIONS

11.1.3.1 PAS DE DIFFÉRENCE D'HUMEUR INSTANTANÉE, NI DE SCORE DE DÉPRESSION OU ANXIÉTÉ ENTRE PATIENTS ET CONTRÔLES

L'anxiété fait partie des symptômes les plus présents dans les TOC (Abramowitz et al., 2009b), et les patients avec TOC présentent des particularités dans le traitement de la valence émotionnelle (Berlin et al., 2015; Polosan et al., 2019; Thorsen et al., 2018). Nous n'avons pas observé d'anomalie liée au traitement émotionnel dans notre collecte de données. Dans l'étude 4 portant sur la décision multi-attributs, nous avons collecté des rapports d'humeur instantanée, ainsi que des scores cliniques de dépression (BDI-FS) et d'anxiété (BAI) portant sur les dernières 24 heures. Pour les rapports d'humeur, chaque participant avait pour consigne explicite de prendre pour référence son état émotionnel à l'instant du démarrage de la tâche, puis de donner un jugement d'humeur en fonction des changements instantanés de son humeur par rapport au début de la tâche. En comparant ces rapports d'humeur, en tenant compte du choix et du succès au challenge cognitif, nous n'avons pas constaté de différence significative sur le niveau de l'humeur entre participants off-stimulation et participants contrôles. Cependant, les patients étaient évalués après une période de wash-out de 16 heures, ce qui est peut-être insuffisant pour observer des symptômes spécifiquement liés à l'humeur. De fait, les résultats aux tests d'anxiété BAI et dépression BDI-FS ont montré une absence de modulation entre participants contrôles et participants off- et on-stimulation.

11.1.3.2 LA STIMULATION AUGMENTE L'HUMEUR

Comme nous l'avons indiqué plus haut, nous nous attendions à voir chez les patients avec TOC que la stimulation du NST module l'humeur (Polosan et al., 2019), ce que nous avons bien observé dans l'étude 4 concernant la décision multi-attributs. Les résultats collectés nous montrent que la

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

stimulation du NST augmente le niveau moyen de l'humeur chez les participants avec TOC, créant ainsi une différence significative avec les participants contrôles dont l'humeur moyenne est plus basse. En utilisant un modèle mixte définissant l'humeur en fonction du groupe, du choix d'accepter ou de rejeter, et du succès au challenge, nous avons montré que ce biais positif de l'humeur était indépendant de la performance au challenge. Pour mémoire, les participants recevaient pour consigne de rapporter leur humeur instantanée en répondant à la question « comment vous sentez-vous maintenant ? » sur une échelle continue représentée par une barre horizontale sur laquelle on plaçait un curseur de gauche (mauvaise humeur) à droite (bonne humeur), en prenant pour référence (milieu de l'échelle) l'humeur instantanée au début de la session d'enregistrement. Lors du premier essai, il n'y a donc par définition pas de différence d'humeur entre les différents groupes. Si l'humeur moyenne sur tous les essais est supérieure dans l'un des groupes de participants, cela pourrait signifier que les rapports d'humeur présentent une dérive temporelle dans l'un des groupes, en l'occurrence le groupe de participants avec TOC on-stimulation.

Les résultats sont en partie inattendus : les TOC étant caractérisés par des dysfonctionnements du traitement des émotions et une forte anxiété (Adam et al., 2012; Citkowska-Kisielewska et al., 2019), on s'attendait à observer une humeur moyenne inférieure chez les participants avec TOC non stimulés par rapport aux participants contrôles. Or nous n'avons pas observé de différence. Il serait intéressant d'appliquer ici un modèle bayésien permettant de quantifier l'évidence présente en faveur d'une réelle absence de différence entre les groupes, afin de distinguer une réelle absence d'effet d'une absence d'observation d'effet dans l'échantillon considéré. Cette analyse de l'humeur a été conduite sur un quart des essais, correspondant aux essais pour lesquels la question était posée. Afin d'avoir une évaluation plus précise des rapports d'humeur, on pourrait utiliser le modèle d'humeur proposé par Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018) qui permettrait de faire une interpolation des rapports d'humeur pour construire des niveaux d'humeur virtuels essai par essai, augmentant ainsi par la suite la puissance statistique de l'analyse de l'humeur.

Une meilleure connaissance des TOC pour d'autres approches thérapeutiques

Nos résultats confirment la présence de déficits à la fois dans les processus décisionnels et dans les processus métacognitifs dans les TOC. Ces connaissances sur la pathologie peuvent avoir des implications multiples pour les patients, y compris en dehors d'un traitement par stimulation cérébrale profonde. En effet, connaître l'existence de ces altérations pourrait permettre à terme d'améliorer les diagnostics, et de proposer des approches thérapeutiques encore plus adaptées (par exemple, conception de TCC s'appuyant spécifiquement sur les processus cognitifs liés à la décision). De plus, pour les patients, mieux connaître le trouble permet de mieux vivre avec sa propre expérience de la maladie, contribuant ainsi à améliorer la qualité de vie des patients.

11.2 EFFETS CLINIQUES DE LA STIMULATION DU NST

11.2.1 LA STIMULATION CHRONIQUE REDUIT LE SCORE Y-BOCS DES PATIENTS

L'étude 2 et l'étude 4 portant sur l'effet de la stimulation du NST dans les processus décisionnels incluaient les mêmes participants avec TOC. Dans ces études, nous avons constaté que les patients avant implantation du stimulateur, ayant un score clinique très élevé conformément aux conditions de l'inclusion à l'essai clinique (moyenne de 33.3 correspondant à un niveau extrême), voyaient ce score clinique significativement réduit, en moyenne, à 13.43 (score correspondant à un TOC léger) après au moins un an de stimulation chronique du NST. Cette observation ne suffit évidemment pas à établir l'efficacité de la thérapie. En effet, les critères ne se limitent pas à réduction moyenne du score Y-BOCS. Dans l'essai clinique qui concerne ces patients (NCT02844049), le critère primaire retenu pour la validation est la mesure de la Qualité de Vie, et les évaluations cliniques sont considérées comme des critères secondaires (Y-BOCS, scores d'anxiété, impulsivité, ACE etc.). Par ailleurs, les participants inclus dans les présentes études ne sont pas nécessairement représentatifs de l'ensemble des patients concernés par l'implantation. En effet, certains participants à l'essai clinique n'ont pas pu être recrutés en raison de l'éloignement géographique notamment ; d'autres ont été exclus pour des raisons techniques ; enfin, des participants avec TOC et traitement SCP NST implantés préalablement à l'essai clinique ont été intégrés à nos études. Cependant, la réduction du score Y-BOCS que nous avons observée va dans le sens d'une efficacité de la stimulation sur les symptômes obsessionnels et compulsifs.

11.2.2 LES SCORES D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION DES PATIENTS STIMULÉS CHRONIQUEMENT SONT SIMILAIRES AUX SCORES DES PARTICIPANTS CONTRÔLES

La comparaison des scores d'anxiété et de dépression entre participants stimulés pendant au moins un an et participants contrôles dans l'ensemble des expériences nous indique qu'il n'y a pas de différence significative entre sujets appariés. Pour compléter ces résultats, il aurait été intéressant de comparer avec les scores BAI et BDI des patients OCD à l'entrée dans le protocole de l'essai clinique, avant l'implantation du stimulateur. Dans notre étude, nous n'avons pu collecter ces scores que pour 4 participants avec TOC, aboutissant à un score BAI moyen de 13.5 chez les patients avant implantation du stimulateur (contre une moyenne de 3.7 chez les 18 participants contrôles) et à un score BDI-FS moyen de 5.5 (vs. 1.7 en moyenne chez les contrôles). Bien que ces informations aillent dans le sens d'une réduction de l'anxiété et de la dépression après au moins une année de traitement, la taille de cet échantillon ne suffit pas à effectuer un test statistique interprétable. Par ailleurs, le protocole de soin par stimulation cérébrale profonde est généralement accompagné d'un traitement médicamenteux et / ou psychothérapeutique qui peut constituer un facteur confondant. Pour rendre la comparaison pertinente, il faudrait donc introduire, en plus du groupe contrôle, un groupe de participants avec TOC suivant un protocole de soin sans stimulation. Cette évaluation est prévue dans l'essai clinique sur lequel nous nous sommes appuyés pour le recrutement, incluant des inventaires de dépression (MADRS) et d'anxiété (HAMA et State-Trait Anxiety Inventory), ainsi qu'un groupe de participants avec TOC « BMT » pour « best medical treatment » ne recevant pas de stimulation, et un groupe de participants « BMT+DBS », recevant à la fois le traitement classique et le stimulateur.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

11.2.3 UNE INTERRUPTION DE 16 HEURES DE LA STIMULATION N'A PAS PERMIS D'OBSERVER UN EFFET CLINIQUE MESURABLE

Afin d'avoir une mesure contrôlée de la modulation des symptômes du TOC lors des sessions on- et off-stimulation, nous avons comparé des sous-scores d'obsession et de compulsions : les items Y-BOCS R et C (pour résistance et contrôle). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les jours avec et sans stimulation. De plus, les scores d'anxiété et de dépression ont également été évalués entre on et off et nous n'avons pas observé de différence. Cette observation conduit à penser que le washout de 16 heures que nous avons respecté, bien que correspondant à la norme haute pour les études SCP TOC, pourrait ne pas être suffisant pour observer des effets comportementaux de la stimulation.

Cependant, lors des sessions d'enregistrement, j'ai eu la possibilité d'observer le comportement des patients. Ces observations que je partage ici sont des impressions subjectives et n'ont pas valeur de mesure scientifique, cependant elles mènent à l'intuition que d'autres dimensions cognitives et comportementales sont bien modifiées par la stimulation court terme. En effet, les patients ont mentionné des troubles du sommeil dans la nuit suivant l'extinction du stimulateur (mais pas son rétablissement) et/ou des maux de tête lorsque la stimulation était éteinte. De plus, j'ai pu observer fatigue et somnolence le jour suivant l'extinction du stimulateur. Ces sensations de fatigue et de maux de tête n'étaient pas dues à la nuit passée hors du domicile, ou à la suite de la première journée d'expérience devant un écran d'ordinateur, puisqu'elles apparaissaient qu'il s'agisse du jour 1 ou du jour 2 d'enregistrement. Pour les patients que j'ai pu observer 16h après rétablissement de la stimulation (patients off puis on), ces symptômes disparaissaient lorsque la stimulation était rallumée. Ces symptômes étaient plus représentatifs de l'état de la stimulation que les perceptions propres des patients : ces derniers n'étaient pas en mesure de dire avec exactitude si le stimulateur était allumé ou non. Par ailleurs, j'ai eu la possibilité d'observer chez deux patients une augmentation visible de la compulsivité à la suite de l'extinction du stimulateur. Pour le premier patient, cette augmentation était légère et pouvait se voir dans la réalisation de rituels discrets au moment du passage des portes. Pour le second patient, cette augmentation à la fois des obsessions et des compulsions, associée à un niveau d'anxiété et de mal-être manifeste, a été telle que l'enregistrement a été annulé. Mises ensemble, ces observations vont dans le sens d'un effet court terme du changement de statut de la stimulation.

Sachant que d'une part les performances de premier ordre (probabilité de détection et probabilité de réussir le challenge) étaient comparables entre on et off et d'autre part, ces intuitions sont basées sur des observations exploratoires et non objectives (pas de score étalonné d'un jour à l'autre, qui soit exploitable dans une analyse) il ne nous a pas semblé pertinent de mentionner ces observations dans les articles. Cependant, au minimum, ces observations plaident pour la mesure objective des facteurs fatigue/somnolence et maux de tête dans les prochaines études on-off-stimulation, en tant que variables contrôles.

Enjeux de la caractérisation de la SCP du NST : Mieux cibler les patients et les pathologies

Concernant la thérapie, les études nous ont permis de mieux identifier exactement sur quelles dimensions de la pathologie la stimulation du NST agit. A terme, cela peut permettre de mieux cibler les patients les plus susceptibles de répondre à cette thérapie : potentiellement, celles et ceux chez qui la décision ou la confiance seraient la plus dégradée par rapport à des participants contrôles. Cela pourrait donner des pistes pour l'extension du domaine d'application de la SCP STN dans d'autres pathologies psychiatriques impliquant des troubles de la décision ou de la confiance. Cela pourrait aussi éviter aux autres patients moins susceptibles de répondre de prendre le risque d'une opération chirurgicale très invasive dont les bénéfices ne seraient pas assurés.

Inversement, on sait que le choix de la cible de stimulation est un enjeu particulièrement fort pour le traitement du TOC. Toute information contribuant à caractériser une cible est donc particulièrement précieuse, parce que cela permet de disposer d'un plus grand nombre d'options thérapeutiques pour les patients atteints d'une même pathologie (Naesström et al., 2017; M.-L. Welter et al., 2020). Même si les fibres prédictives de l'effet de soulagement des symptômes du TOC semblent communes aux différentes cibles possibles de stimulation, chaque cible de stimulation présente également des effets « secondaires », cognitifs, différents les uns des autres (Shephard et al., 2021). Dans une approche connectomique, chaque patient avec TOC pourrait bénéficier d'une cible choisie sur mesure en fonction de son propre profil cognitivo-émotionnel.

12 LIMITATIONS

12.1 NOMBRE DE PARTICIPANTS A L'ETUDE

La limitation principale des études présentées concerne le nombre de participants réduit : 8 (pour l'article 1) à 9 (pour l'article 2) participants exploitables pour les enregistrements LFP du STN, 14 (article 2) et 13 (article 4) participants exploitables pour les enregistrements on- et off-stimulation (articles 2 et 4), et 18 participants contrôles exploitables. Cependant, ce nombre est relativement élevé en comparaison d'autres articles avec enregistrements LFP STN chez des participants avec TOC, avec un maximum de 7 patients enregistrés (Bastin, Polosan, Benis, et al., 2014; Bastin, Polosan, Piallat, et al., 2014; Buot et al., 2021; Wojtecki et al., 2017). Les enregistrements on-off stimulation du NST antéromédial chez les participants sont également rares : 6 (Tyagi et al., 2019b), 10 (Polosan et al., 2019), ou 12 participants avec TOC (Kibleur et al., 2016b; Voon et al., 2017, 2018). Parmi ces études, une seule intégrait un groupe de participants contrôles (Voon et al., 2017). De fait, la stimulation cérébrale profonde est une thérapie peu répandue pour le traitement des TOC. Rappelons que dans le monde, plus de 160 000 personnes ont reçu un implant de stimulation

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

cérébrale profonde, principalement pour des troubles moteurs (Lozano et al., 2019). Comparativement, on estime à 72 le nombre de patients avec TOC enrôlés dans des essais cliniques de stimulation cérébrale profonde randomisés en double-aveugle, dont 30 avec une cible NST, parmi lesquels 24 participants en France (Visser-Vandewalle et al., 2022).

12.2 PARTICIPANTS AVEC TOC SEVERES ET RESISTANTS

Dans nos études, nous avons recruté des participants avec TOC ayant été préalablement enrôlés dans des essais cliniques de stimulation cérébrale profonde. Cela signifie, par définition, que chez ces patients, les traitements médicamenteux standards s'étaient avérés inefficaces. On peut légitimement supposer que le profil neurophysiologique de ces patients résistants aux traitements ciblant les neurotransmetteurs est différent du profil neurophysiologique de patients avec TOC « classique », ce qui limite la généralisabilité de nos résultats sur les TOC. Afin de consolider ces résultats, il serait intéressant de mener la même investigation sur un groupe de participants avec TOC en début de prise en charge « classique », répondants au traitement habituel.

12.3 DUREE DU WASH-OUT

Comme nous l'avons indiqué dans les résultats des études 2 et 4 précédemment, dans les évaluations on- et off-stimulation, nous avons observé une période de washout de 16 heures. Cette durée de washout n'a pas permis d'observer de réduction des scores cliniques d'anxiété, de dépression et de symptômes. Cela pourrait expliquer en partie le fait que nous n'avons pas observé d'effet de la stimulation sur la décision et la confiance perceptuelle : la période de washout pourrait s'avérer insuffisante pour observer un effet tangible. Notons néanmoins que les études réalisées dans le cadre du présent travail de recherche ont une durée de washout supérieure aux études susmentionnées, variant de 4 heures (Polosan et al., 2019; Voon et al., 2017, 2018) à 12 heures (Kibleur et al., 2016b).

Pour des raisons logistiques, il semble difficile d'augmenter la période de washout. La durée de 16 heures impliquait un enregistrement durant 3 jours consécutifs, ce qui est déjà long pour des patients, ayant parfois des obligations professionnelles ou familiales. Vu le petit nombre de patients concernés, certains d'entre eux devaient y ajouter un temps de trajet très important pour venir de toute la France. Sur la base du volontariat, la participation au protocole de recherche s'inscrivait dans le cadre du suivi par le psychiatre et le neurologue pour les paramètres de la stimulation, mais le soin peut difficilement justifier seul d'une présence encore plus longue à Grenoble lorsqu'un suivi dans la localité d'habitation du participant est possible. Par ailleurs, il ne semble pas souhaitable de prolonger le washout pour la durée nécessaire à la réapparition des symptômes. Si dans le cas de la maladie de Parkinson les symptômes sont avant tout moteurs, ils ne génèrent ni douleur aiguë ni anxiété profonde. Dans le cas des TOC, la réapparition des symptômes peut générer l'invasion du patient par les pensées obsédantes, générant une immense détresse psychologique. Nous avons malheureusement eu l'occasion d'observer cela chez un participant avec TOC : l'extinction du stimulateur générait des angoisses invalidantes insupportables au patient, ce qui a entraîné l'interruption immédiate du protocole. Il n'est pas éthiquement acceptable de mettre un participant dans une telle situation de souffrance psychique. De plus, l'incapacitation du participant rend de fait toute évaluation expérimentale impossible.

12.4 LOCALISATION EXACTE DES VOLUMES ENREGISTRÉS ET STIMULÉS

Une autre limitation fréquente dans les études impliquant la stimulation cérébrale profonde est la vérification de la localisation exacte des électrodes dans le territoire visé. En effet, le NST est une structure de quelques millimètres de long, et sa partie antéromédiale est encore plus réduite. Ici, l'imagerie nous a donné une possibilité de vérification indirecte de la position des électrodes : en combinant IRM préopératoires indiquant l'anatomie cérébrale des participants et CTscans post-opératoires indiquant la position des électrodes dans le cerveau de chaque participant, nous avons reconstitué la position de chaque contact, ce qui nous permet d'observer que certains contacts ne sont pas tout à fait localisés dans la partie antéromédiale du NST voire dans le NST tout court. Il ne s'agit que de reconstructions et pas de visualisation directe de la position de l'électrode. Cela dit, les opérations d'implantation d'électrodes dans le NST sont vérifiées grâce à des enregistrements électrophysiologiques et différentes méthodes d'imagerie intraopératoire (Schuurman & Chabardes, 2020). Par ailleurs, rappelons que la stimulation active un volume de tissu et que, de même, les potentiels de champs locaux enregistrent l'activité électrique d'un volume de tissu, et non un point de taille infiniment petite. A titre d'illustration, l'étude de Li et collègues incluant 14 participants avec TOC grenoblois dont la majorité a fait partie de nos études montre que le volume de tissu activé est d'ordre de grandeur d'un tiers du NST.

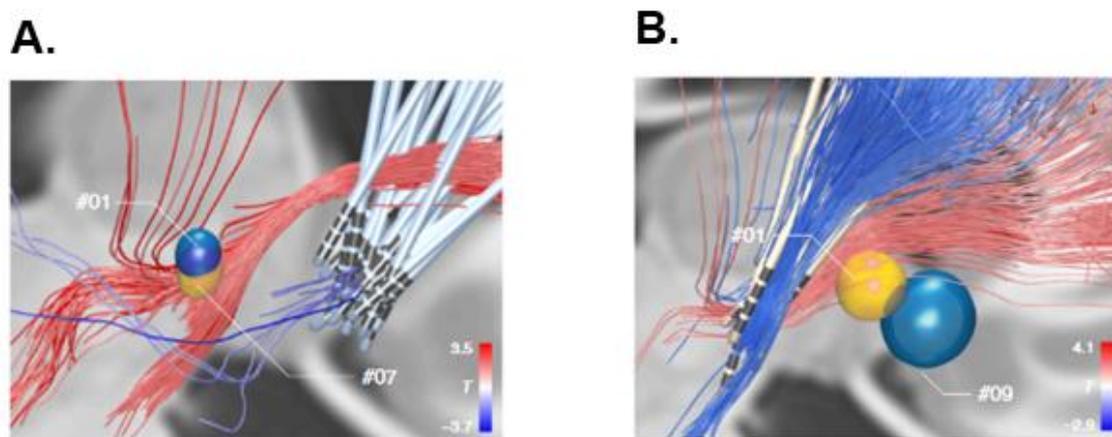


Figure 50 - Electrodes et volume de tissu activé.

Cette figure est extraite d'une étude portant sur les fibres prédictives de l'efficacité de la SCP en traitement des TOC, comparant la cible ALIC (22 participants) à la cible NST (14 participants issus de la cohorte de Grenoble, ayant également été enregistrés dans le cadre des études 2 et 4). En A sont représentées les électrodes implantées dans la cible ALIC. Les sphères bleue et jaune représentent des volumes de tissu activés par des contacts implantés dans la cible NST. Vice-versa, en B sont représentées les électrodes implantées dans la cible NST, tandis que les sphères bleue et jaune sont des volumes stimulés par des contacts implantés dans la zone ALIC. Cette figure permet de visualiser le fait que les volumes de tissus activés sont relativement importants autour du contact stimulé. (Figure de Li et al., 2020)

Enfin, rappelons que l'organisation tripartite du NST en territoires moteur, associatif et limbique ne fait pas l'unanimité. Par exemple, l'organisation cytoarchitectonique est remise en question par plusieurs études (Alkemade et al., 2015; Bokulić et al., 2021) et une thèse récente soutenue au Grenoble Institut Neurosciences chez le primate non humain (Bertrand, 2023, articles in prep.) va dans le sens d'une superposition des territoires fonctionnels. Il n'est donc pas sûr que la recherche d'une localisation plus précise des électrodes de stimulation et d'enregistrement aboutirait à une modification de l'interprétation des résultats.

12.5 PARAMETRES DE STIMULATION HETEROGENES ENTRE LES PARTICIPANTS

Les paramètres de la SCP sont soumis à un réglage personnalisé qui dure plusieurs mois après la mise en service du stimulateur. Cette personnalisation a pour effet évident que les paramètres sont différents pour chaque patient, avec des fréquences, intensités, contacts activés et volumes de tissu différents. Il est possible que ces variantes aient contribué au masquage d'éventuelles changements comportementaux entre on- et off-stimulation, par moyennage. Par exemple, dans le cas des rapports de détection perceptuelle, nous avons constaté des effets significatifs de la stimulation au niveau individuel, mais dans des directions opposées, ce qui les rendait invisibles au niveau du groupe. Cependant, les arguments développés plus haut concernant la localisation des contacts et les volumes de tissu activés, ainsi que des effets cliniques de réduction des symptômes similaires, vont dans le sens d'un effet comparable de la stimulation auprès de chaque patient.

12.6 CONTROLE DE LA VARIABLE FATIGUE

Comme nous l'avons discuté plus haut, nous avons observé qualitativement un effet de la stimulation du NST sur la fatigue et la somnolence des patients : l'arrêt de la stimulation avait pour effet d'augmenter la somnolence. Cette observation, bien que non mesurée et évaluée statistiquement, va dans le sens des effets de la stimulation du NST sur la qualité du sommeil dans la MP (Baumann-Vogel et al., 2017; Bjerknes et al., 2020). Elle pourrait également être la conséquence d'un effet de « sevrage » à l'extinction de la stimulation. Cela laisse planer le doute d'un facteur confondant sur les résultats des comparaisons on- et off-stimulation, notamment l'humeur plus haute chez les patients stimulés par rapport aux patients non-stimulés (Triantafillou et al., 2019). Le non-contrôle de cette variable constitue une faiblesse des études 2 et 4, et fragilise potentiellement le maintien du double-aveugle. Il est peut-être possible d'extraire des enregistrements EEG existants pour les études 2 et 4 une mesure objective de la somnolence diurne, en s'appuyant sur les enregistrements de repos réalisés en fin de chaque session (Melia et al., 2015; Morisson et al., 2001). Dans le cas contraire, pour de futures investigations, cette variable pourrait être contrôlée en utilisant des cotations subjectives de la somnolence, comme l'échelle de Somnolence du Karolinka (Karolinska Sleepiness Scale - KSS), qui serait plus facile à mettre en œuvre qu'une mesure objective par exemple en utilisant l'EEG tout en maintenant une fiabilité élevée (Åkerstedt et al., 2014).

Corrections et analyses complémentaires pour les études 3 et 4

Dans ce manuscrit de thèse, nous avons choisi de présenter les résultats des expériences sous la forme d'articles complets, cependant les résultats présentés pour les études 3 et 4 en particulier devront être complétés par quelques analyses et corrections avant de pouvoir être soumis à une revue.

Corrections statistiques dans l'article 3

Concernant l'analyse de l'activité oscillatoire du NST dans l'article 3, des corrections statistiques sont à apporter sur deux points en particulier. Tout d'abord, nous avons considéré que chaque contact d'électrode était indépendant. Cela ne correspond pas à la réalité : les contacts sont placés sur des électrodes différentes pour chaque sujet,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

ayant chacun deux électrodes. Afin de prendre en compte cela, il faudrait utiliser un modèle mixte avec une valeur aléatoire sujet, et « nicher » chaque contact au sein d'une électrode et d'un sujet. De plus, la mesure électrophysiologique est répétée dans le temps sur chaque contact. Afin d'éviter des faux positifs, il reste à appliquer une correction statistique de type FDR (False Discovery Rate).

Analyses complémentaires du signal LFP

Pour compléter l'analyse, la corrélation des oscillations thêta avec le feedback devrait être analysée séparément en fonction du choix d'accepter ou de rejeter le challenge. De plus, il serait intéressant d'analyser la position des canaux sur les électrodes en fonction des dimensions (choix, confiance, humeur) et des attributs du choix (gain, perte, difficulté, utilité subjective) qui sont encodés.

Utilisation des modèles computationnels du choix et de l'humeur

Dans l'article 3 concernant la décision multi-attributs, nous avons corrélié l'activité du NST directement aux attributs du choix que sont gain, perte et difficulté. Afin d'aller plus loin dans l'analyse, nous prévoyons pour la version finale de l'étude d'appliquer le modèle de Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018) définissant pour chaque participant l'utilité subjective en fonction des gains, des pertes et de la difficulté, mais aussi d'un paramètre temporel. De même, dans les articles 3 et 4, nous avons analysé les rapports d'humeur dans seulement un quart des essais, correspondant aux essais pour lesquels le rapport d'humeur était explicitement collecté. L'utilisation du modèle de l'humeur de Vinckier et collègues (Vinckier et al., 2018) permettrait de générer des rapports d'humeur virtuels pour les essais manquants, et ainsi permettrait d'augmenter la puissance des statistiques concernant les rapports d'humeur.

Exploitation de l'oculométrie et de l'EEG

Dans les expériences 3 et 4, nous avons collecté les données oculométriques. L'équipe du laboratoire GIN Cerveau Cognition Comportement a déjà développé un script permettant le prétraitement et l'analyse de ce type signal sur la tâche présente, permettant de déterminer à quel moment l'attention visuelle se porte sur la zone de représentation des gains, des pertes ou de la difficulté sur l'écran de choix du challenge. Il devient alors possible d'analyser la durée des fixations, le nombre de saccades et la nature de la dernière fixation avant le choix. Nous nous attendons à observer que les choix difficiles, par exemple lorsque les montants des gains et des pertes sont proches et avec un niveau de difficulté moyen, devraient être associés à des temps de fixation plus longs (Fisher, 2017; Padoa-Schioppa, 2013) et à un plus grand nombre de fixations par rapport aux choix plus faciles (Fisher, 2017; S. M. Smith & Krajbich, 2019; Thomas et al., 2019). De plus, une plus longue fixation du paramètre de gain devrait augmenter la probabilité d'acceptation, tandis qu'une plus longue fixation du paramètre de perte devrait augmenter la probabilité de rejet. L'attention visuelle peut également biaiser la confiance (Brus et al., 2021).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

Concernant l'étude 4, nous avons également collecté des données EEG qui n'ont pas été analysées dans le chapitre correspondant. Ces données pourront être exploitées en cherchant dans un premier temps d'éventuels régresseurs du gain, de la perte ou de la difficulté dans l'activité corticale, de même que ce que nous avons fait pour l'analyse des potentiels de champs locaux. De plus, les enregistrements électrophysiologiques et oculométriques étant synchronisés, nous pourrions également segmenter l'activité électrique en fonction de la fixation sur l'écran de choix, récompense (Haber & Knutson, 2010b; Rangel et al., 2008) ou perte (Berntson et al., 2011; Clark et al., 2008, 2014; Palminteri et al., 2012; Tom et al., 2007; Von Siebenthal et al., 2016). L'analyse de l'EEG et des potentiels locaux du NST en fonction du signal oculométrique permettrait d'enrichir les résultats obtenus dans la même tâche sur la base d'enregistrement intracorticaux par Cecchi et collègues (Cecchi et al., 2022). Les scripts concernant le prétraitement et l'analyse du signal oculométrique ont déjà été développés dans le laboratoire GIN, ils pourront être adaptés aux études 3 et 4.

Utilisation de modèles statistiques bayésiens

Nous avons mentionné à plusieurs reprises dans notre discussion la possibilité d'utiliser des modèles bayésiens en complément de l'approche fréquentiste classique. Ces modèles sont plus robustes pour des petits échantillons ; ils pourraient permettre de quantifier l'évidence en faveur de l'hypothèse nulle, et donc donner d'avantage d'information sur les absences d'effets.

Conclusion

Que se passe-t-il dans notre cerveau lorsque nous prenons une décision perceptuelle ou multi-attributs ? C'est la question à laquelle nous avons tenté d'apporter des éléments de réponse dans le présent travail de thèse. Nous nous sommes plus particulièrement focalisés sur une zone sous-corticale peu explorée, le noyau sous-thalamique, en nous intéressant à son territoire antéro-médial impliqué dans les réseaux cérébraux cognitifs et limbiques. Pour mener cette investigation, nous nous sommes appuyés sur un essai clinique de stimulation cérébrale profonde du NST chez des participants atteints de TOC et des participants contrôles. Dans le cadre de 4 études, dont 3 présentées en détail dans le corps du manuscrit et une en annexe, nous avons collecté des rapports de décision, confiance, humeur ainsi que des données électrophysiologiques corticales (EEG) et sous-corticales (potentiels de champs locaux du NST).

Grâce à une double approche causale et corrélacionnelle, nous avons pu confirmer que le NST est impliqué dans la détection perceptuelle et dans la décision multi-attributs ainsi que dans les jugements de confiance. Ces résultats nous ont également renseignés sur le caractère domaine-spécifique des jugements de confiance, suivant qu'ils soient relatifs à une décision perceptuelle ou à une décision multi-attributs prospectives. Enfin, nous avons consolidé les connaissances sur le rôle affectif du NST en confirmant son implication dans les rapports d'humeur.

Concernant la pathologie du TOC, nous avons mis en évidence un déficit de la décision multi-attributs et des jugements de confiance. Nous avons également montré que la stimulation du NST, chez les participants avec TOC, avait pour effet de normaliser le comportement de décision multi-attributs, la confiance prospective et augmentait l'humeur, dimensions toutes pertinentes du point de vue clinique. En revanche, la décision de détection perceptuelle et les jugements de confiance associés sont préservés.

D'autres données issues de notre collecte sont encore disponibles pour analyse, notamment les données d'EEG et oculométrie dans la tâche de décision multi-attributs. L'analyse de ces données permettra de voir si la modulation de la décision par la stimulation est médiée par un effet sur l'attention visuelle avec une matérialisation dans l'activité corticale. Au vu des résultats obtenus, il semble pertinent de déplacer les investigations concernant le rôle du NST dans la décision perceptuelle vers son territoire dorsal. Il serait également intéressant de documenter davantage l'effet de la stimulation sur la somnolence, qui peut constituer un biais systématique des études on-off stimulation du NST.

Ces travaux sont, à notre connaissance, les premiers à documenter le rôle du NST antéro-médial dans la décision et dans la confiance avec une stratégie expérimentale ambitieuse combinant enregistrements directs causale pour une approche corrélacionnelle et enregistrements on-off stimulation en double aveugle et randomisé pour une approche corrélacionnelle, dans un groupe de participants avec TOC et contrôles appariés en genre, âge et niveau d'études. A terme, ils pourraient contribuer à des avancées cliniques concernant la détection du TOC et des patients susceptibles de répondre au mieux à une stimulation du NST, en fonction de leurs symptômes

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Partie III. Discussion scientifique

prépondérants. Ils pourraient également être utilisés pour étendre le domaine d'application de cette thérapie à d'autres pathologies. En tout état de cause, nous espérons qu'ils contribueront, modestement, à améliorer la prise en charge de patients aujourd'hui dans une impasse thérapeutique, en participant à ce que la thérapie SCP aujourd'hui « prometteuse » devienne une thérapie « confirmée ».

Références

- Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., & Mittelman, A. (2013). The neuropsychology of adult obsessive–compulsive disorder : A meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 33*(8), 1163-1171. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.004>
- Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009a). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet (London, England), 374*(9688), 491-499. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3)
- Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009b). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet, 374*(9688), Article 9688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3)
- Accolla, E. A., & Pollo, C. (2019). Mood Effects After Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease : An Update. *Frontiers in Neurology, 10*, 617. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00617>
- Adam, Y., Meinschmidt, G., Gloster, A. T., & Lieb, R. (2012). Obsessive-compulsive disorder in the community : 12-month prevalence, comorbidity and impairment. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 47*(3), 339-349. <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0337-5>
- Adams, W. K., Vonder Haar, C., Tremblay, M., Cocker, P. J., Silveira, M. M., Kaur, S., Baunez, C., & Winstanley, C. A. (2017). Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Selectively Decreases Risky Choice in Risk-Preferring Rats. *ENeuro, 4*(4), ENEURO.0094-17.2017. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0094-17.2017>
- Åkerstedt, T., Anund, A., Axelsson, J., & Kecklund, G. (2014). Subjective sleepiness is a sensitive indicator of insufficient sleep and impaired waking function. *Journal of Sleep Research, 23*(3), 242-254. <https://doi.org/10.1111/jsr.12158>
- Alegret, M., Junqué, C., Valdeoriola, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumià, J., & Tolosa, E. (2001). Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Archives of Neurology, 58*(8), 1223-1227. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.8.1223>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*, 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Alkemade, A., Schnitzler, A., & Forstmann, B. U. (2015). Topographic organization of the human and non-human primate subthalamic nucleus. *Brain Structure and Function, 220*(6), 3075-3086. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1047-2>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Alves-Pinto, A., Rus, O. G., Reess, T. J., Wohlschläger, A., Wagner, G., Berberich, G., & Koch, K. (2019). Altered reward-related effective connectivity in obsessive-compulsive disorder : An fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 44(6), 395-406. <https://doi.org/10.1503/jpn.180195>
- American Economic Association. (s. d.). Consulté 30 mai 2023, à l'adresse <https://www.aeaweb.org/resources/students/what-is-economics>
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e édition). Elsevier Masson. <http://catalogue.bnf.fr/ark:/12148/cb44375783n>
- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in Neurobiology*, 72(3), 195-221. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.02.004>
- Aru, J., Suzuki, M., & Larkum, M. E. (2020). Cellular Mechanisms of Conscious Processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(10), 814-825. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.07.006>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839-851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Atkinson-Clement, C., Cavazzini, É., Zénon, A., Witjas, T., Fluchère, F., Azulay, J., Baunez, C., & Eusebio, A. (2019). Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on decision-making in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 34(3), 377-385. <https://doi.org/10.1002/mds.27625>
- Attwells, S., Setiawan, E., Wilson, A. A., Rusjan, P. M., Mizrahi, R., Miler, L., Xu, C., Richter, M. A., Kahn, A., Kish, S. J., Houle, S., Ravindran, L., & Meyer, J. H. (2017). Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 833-840. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1567>
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 54(3), 2033-2044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- Avants, B., Epstein, C., Grossman, M., & Gee, J. (2008). Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*, 12(1), 26-41. <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>
- Avants, B., Tustison, N. J., & Song, G. (2009). Advanced Normalization Tools : V1.0. *The Insight Journal*. <https://doi.org/10.54294/uvnhin>
- Avants, B., Tustison, N., & Song, G. (s. d.). *Advanced Normalization Tools (ANTs)* (Release 1.5) [Logiciel]. University of Pennsylvania. <https://stnava.github.io/ANTs/>
- Aybek, S., & Vingerhoets, F. J. G. (2007). Does deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease affect cognition and behavior? *Nature Clinical Practice. Neurology*, 3(2), 70-71. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0379>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Balsdon, T., Wyart, V., & Mamassian, P. (2020). Confidence controls perceptual evidence accumulation. *Nature Communications*, *11*(1), 1753. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15561-w>
- Banca, P., Vestergaard, M. D., Rankov, V., Baek, K., Mitchell, S., Lapa, T., Castelo-Branco, M., & Voon, V. (2015). Evidence accumulation in obsessive-compulsive disorder : The role of uncertainty and monetary reward on perceptual decision-making thresholds. *Neuropsychopharmacology*, *40*(5), 1192-1202. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.303>
- Barcham, C. A., Oxner, M., Gastrell, T., & Carmel, D. (2021). Beyond the neural correlates of consciousness : Using brain stimulation to elucidate causal mechanisms underlying conscious states and contents. *Journal of the Royal Society of New Zealand*, *51*(1), 143-170. <https://doi.org/10.1080/03036758.2020.1840405>
- Barzilay, S., Fradkin, I., & Huppert, J. D. (2022). Habitual or hyper-controlled behavior : OCD symptoms and explicit sequence learning. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *75*, 101723. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2022.101723>
- Bastin, J., Polosan, M., Benis, D., Goetz, L., Bhattacharjee, M., Piallat, B., Krainik, A., Bougerol, T., Chabardès, S., & David, O. (2014). Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Translational Psychiatry*, *4*(9), e439-e439. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.73>
- Bastin, J., Polosan, M., Piallat, B., Krack, P., Bougerol, T., Chabardès, S., & David, O. (2014). Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms : Two case reports. *CORTEX*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.12.007>
- Batistuzzo, M. C., Sottili, B. A., Shavitt, R. G., Lopes, A. C., Cappi, C., de Mathis, M. A., Pastorello, B., Diniz, J. B., Silva, R. M. F., Miguel, E. C., Hoexter, M. Q., & Otaduy, M. C. (2021). Lower Ventromedial Prefrontal Cortex Glutamate Levels in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 668304. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.668304>
- Baumann-Vogel, H., Imbach, L. L., Sürücü, O., Stieglitz, L., Waldvogel, D., Baumann, C. R., & Werth, E. (2017). The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Sleep–Wake Behavior : A Prospective Electrophysiological Study in 50 Parkinson Patients. *Sleep*, *40*(5), zsx033. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx033>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety : Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*(6), 893-897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2012). *BDI – FastScreen for Medical Patients* [jeu de données]. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/t14984-000>
- Bejjani, B. P., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, A. M., Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Samson, Y., & Agid, Y. (1999). Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *The New England Journal of Medicine*, *340*(19), 1476-1480. <https://doi.org/10.1056/NEJM199905133401905>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, *50*(1-6), 344-346. <https://doi.org/10.1159/000100803>
- Benarroch, E. E. (2008). Subthalamic nucleus and its connections : Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology*, *70*(21), 1991-1995. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313022.39329.65>
- Berlin, H. A., Schulz, K. P., Zhang, S., Turetzky, R., Rosenthal, D., & Goodman, W. (2015). Neural correlates of emotional response inhibition in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *Psychiatry Research*, *234*(2), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.09.019>
- Bernoulli, D. (1954). Exposition of a New Theory on the Measurement of Risk. *Econometrica*, *22*(1), 23. <https://doi.org/10.2307/1909829>
- Berntson, G. G., Norman, G. J., Bechara, A., Tranel, D., Bruss, J., & Cacioppo, J. T. (2011). The insula, the amygdala and evaluative processes. *Psychological Science*, *22*(1), 80-86. <https://doi.org/10.1177/0956797610391097>
- Bertrand, M. (2023). *Le rôle du noyau sous-thalamique dans la prise en charge des composantes motrice, cognitive et émotionnelle du comportement chez le primate non-humain sain et parkinsonien*. Université Grenoble Alpes.
- Bjerknes, S., Skogseid, I. M., Hauge, T. J., Dietrichs, E., & Toft, M. (2020). Subthalamic deep brain stimulation improves sleep and excessive sweating in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, *6*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00131-0>
- Bloch, M. H., Green, C., Kichuk, S. A., Dombrowski, P. A., Wasyluk, S., Billingslea, E., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Goodman, W. K., Leckman, J. F., Coric, V., & Pittenger, C. (2013). Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, *30*(8), 716-722. <https://doi.org/10.1002/da.22103>
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Arango, C., Sáiz, P. A., & Bousoño, M. (2001). Quality of life and disability in patients with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *16*(4), 239-245. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(01\)00571-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(01)00571-5)
- Bokulić, E., Medenica, T., Knezović, V., Štajduhar, A., Almahariq, F., Baković, M., Judaš, M., & Sedmak, G. (2021). The Stereological Analysis and Spatial Distribution of Neurons in the Human Subthalamic Nucleus. *Frontiers in Neuroanatomy*, *15*, 749390. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.749390>
- Bonnevie, T., & Zaghoul, K. A. (2019). The Subthalamic Nucleus : Unravelling New Roles and Mechanisms in the Control of Action. *The Neuroscientist*, *25*(1), 48-64. <https://doi.org/10.1177/1073858418763594>
- Bourne, S. K., Eckhardt, C. A., Sheth, S. A., & Eskandar, E. N. (2012). Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder : Effects upon cells and circuits. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00029>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Bouvard, M., Fournet, N., Denis, A., Sixdenier, A., & Clark, D. (2017). Intrusive thoughts in patients with obsessive compulsive disorder and non-clinical participants : A comparison using the International Intrusive Thought Interview Schedule. *Cognitive Behaviour Therapy*, 46(4), 287-299. <https://doi.org/10.1080/16506073.2016.1262894>
- Bouvard, M., Fournet, N., Sixdenier, A., & Polosan, M. (2018). Intrusive Thoughts and Executive Functions in Obsessive Compulsive Disorder. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 08, 399-414. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2018.87025>
- Bowen, Z., Changlian, T., Qian, L., Wanrong, P., Huihui, Y., Zhaoxia, L., Feng, L., Jinyu, L., Xiongzhaohao, Z., & Mingtian, Z. (2021). Gray Matter Abnormalities of Orbitofrontal Cortex and Striatum in Drug-Naïve Adult Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 674568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.674568>
- Braeutigam, S. (2005). Neuroeconomics—From neural systems to economic behaviour. *Brain Research Bulletin*, 67(5), 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.06.009>
- Brainard, D. H. (1997). The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*, 10(4), 433-436. <https://doi.org/10.1163/156856897X00357>
- Breyse, E., Meffre, J., Pelloux, Y., Winstanley, C. A., & Baunez, C. (2020). Decreased risk-taking and loss-chasing after subthalamic nucleus lesion in rats. *The European Journal of Neuroscience*, e14895. <https://doi.org/10.1111/ejn.14895>
- Breyse, E., Meffre, J., Pelloux, Y., Winstanley, C. A., & Baunez, C. (2021). Decreased risk-taking and loss-chasing after subthalamic nucleus lesion in rats. *European Journal of Neuroscience*, 53(7), Article 7. <https://doi.org/10.1111/ejn.14895>
- Britten, K. H., Shadlen, M. N., Newsome, W. T., & Movshon, J. A. (1992). The analysis of visual motion: A comparison of neuronal and psychophysical performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(12), 4745-4765. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-12-04745.1992>
- Brus, J., Aebersold, H., Grueschow, M., & Polania, R. (2021). Sources of confidence in value-based choice. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27618-5>
- Buot, A., Karachi, C., Lau, B., Belaid, H., Fernandez-Vidal, S., Welter, M.-L., & Mallet, L. (2020). Emotions Modulate Subthalamic Nucleus Activity: New Evidence in Obsessive-Compulsive Disorder and Parkinson's Disease Patients. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.002>
- Buot, A., Karachi, C., Lau, B., Belaid, H., Fernandez-Vidal, S., Welter, M.-L., & Mallet, L. (2021). Emotions Modulate Subthalamic Nucleus Activity: New Evidence in Obsessive-Compulsive Disorder and Parkinson's Disease Patients. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.08.002>
- Buot, A., Welter, M.-L., Karachi, C., Pochon, J.-B., Bardinet, E., Yelnik, J., & Mallet, L. (2013). Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(12), 1331-1339. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-302158>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Burbaud, P., Clair, A.-H., Langbour, N., Fernandez-Vidal, S., Goillandeau, M., Michelet, T., Bardinnet, E., Chéreau, I., Durif, F., Polosan, M., Chabardès, S., Fontaine, D., Magnié-Mauro, M.-N., Houeto, J.-L., Bataille, B., Millet, B., Vérin, M., Baup, N., Krebs, M.-O., ... for the French 'Stimulation dans le Trouble Obsessionnel Compulsif (STOC)' Study Group. (2013). Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain*, *136*(1), 304-317. <https://doi.org/10.1093/brain/aws306>
- Burdick, K. E., Robinson, D. G., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2008). Neurocognitive profile analysis in obsessive-compulsive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *14*(4), 640-645. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080727>
- Bürkner, P.-C. (2017). **brms** : An R Package for Bayesian Multilevel Models Using *Stan*. *Journal of Statistical Software*, *80*(1). <https://doi.org/10.18637/jss.v080.i01>
- Campbell, M. C., Black, K. J., Weaver, P. M., Lugar, H. M., Videen, T. O., Tabbal, S. D., Karimi, M., Perlmutter, J. S., & Hershey, T. (2012). Mood Response to Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *24*(1), 28-36. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11030060>
- Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *13*(3), 287-305. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70294-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70294-1)
- Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V., Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience*, *14*(11), 1462-1467. <https://doi.org/10.1038/nn.2925>
- Cecchi, R., Vinckier, F., Hammer, J., Marusic, P., Nica, A., Rheims, S., Trebuchon, A., Barbeau, E., Denuelle, M., Maillard, L., Minotti, L., Kahane, P., Pessiglione, M., & Bastin, J. (2021). *Intracerebral mechanisms explaining the impact of incidental feedback on mood state and risky choice* (p. 2021.06.01.446610). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.446610>
- Cecchi, R., Vinckier, F., Hammer, J., Marusic, P., Nica, A., Rheims, S., Trebuchon, A., Barbeau, E. J., Denuelle, M., Maillard, L., Minotti, L., Kahane, P., Pessiglione, M., & Bastin, J. (2022). Intracerebral mechanisms explaining the impact of incidental feedback on mood state and risky choice. *ELife*, *11*, e72440. <https://doi.org/10.7554/eLife.72440>
- Chabardès, S., Krack, P., Piallat, B., Bougerol, T., Seigneuret, E., Yelnik, J., Fernandez Vidal, S., David, O., Mallet, L., Benabid, A.-L., & Polosan, M. (2020). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorders : Long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(12), 1349-1356. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323421>
- Chabardès, S., Polosan, M., Krack, P., Bastin, J., Krainik, A., David, O., Bougerol, T., & Benabid, A. L. (2013). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Subthalamic nucleus target. *World Neurosurgery*, *80*(3-4), S31.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.010>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1735-1740. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300733>
- Chalmers, D. J. (1995). Facing Up to the Problem of Consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, 2(3), 200-219.
- Chamberlain, S. R., Solly, J. E., Hook, R. W., Vaghi, M. M., & Robbins, T. W. (2021). Cognitive Inflexibility in OCD and Related Disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 49, 125-145. https://doi.org/10.1007/7854_2020_198
- Chawla, M., & Miyapuram, K. P. (2018). Context-Sensitive Computational Mechanisms of Decision Making. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518809057. <https://doi.org/10.1177/1179069518809057>
- Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation : Inhibition, Excitation, or Disruption? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 22(3), 313-322. <https://doi.org/10.1177/1073858415581986>
- Christian, C. J., Lencz, T., Robinson, D. G., Burdick, K. E., Ashtari, M., Malhotra, A. K., Betensky, J. D., & Szeszko, P. R. (2008). Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder : Relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Research*, 164(2), 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.005>
- Citkowska-Kisielewska, A., Rutkowski, K., Sobański, J. A., Dembińska, E., & Mielimąka, M. (2019). Anxiety symptoms in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatria Polska*, 53(4), 845-864. <https://doi.org/10.12740/PP/105378>
- Clairis, N., & Pessiglione, M. (2022). *Value, confidence, deliberation : A functional partition of the medial prefrontal cortex demonstrated across rating and choice tasks* (p. 2020.09.17.301291). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.301291>
- Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R. F., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2008). Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain*, 131(5), 1311-1322. <https://doi.org/10.1093/brain/awn066>
- Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(16), 6098-6103. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322295111>
- Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Goll, P., Reinacher, P. C., Voderholzer, U., Tebartz van Elst, L., Urbach, H., & Freyer, T. (2017). The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums*, 22(3), 282-289. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000286>
- Cohen, J. Y., Amoroso, M. W., & Uchida, N. (2015). Serotonergic neurons signal reward and punishment on multiple timescales. *eLife*, 4, e06346. <https://doi.org/10.7554/eLife.06346>
- Colli, C., Penengo, C., Garzitto, M., Driul, L., Sala, A., Degano, M., Preis, H., Lobel, M., & Balestrieri, M. (2021). Prenatal Stress and Psychiatric Symptoms During Early Phases of

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- the COVID-19 Pandemic in Italy. *International Journal of Women's Health*, 13, 653-662. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S315467>
- Cury, R. G., Galhardoni, R., Teixeira, M. J., dos Santos Ghilardi, M. G., Silva, V., Myczkowski, M. L., Marcolin, M. A., Barbosa, E. R., Fonoff, E. T., & Ciampi de Andrade, D. (2016). Subthalamic deep brain stimulation modulates conscious perception of sensory function in Parkinson's disease: *PAIN*, 157(12), 2758-2765. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000697>
- Dallapiazza, R., Vloo, P., Fomenko, A., Lee, D., Hamani, C., Munhoz, R., Hodaie, M., Lozano, A., Fasano, A., & Kalia, S. (2018). *Considerations for Patient and Target Selection in Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch8>
- Dar, R., Sarna, N., Yardeni, G., & Lazarov, A. (2022). Are people with obsessive-compulsive disorder under-confident in their memory and perception? A review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 1-9. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001908>
- da Silva Castanheira, K., Fleming, S. M., & Otto, A. R. (2021). Confidence in risky value-based choice. *Psychonomic Bulletin & Review*. <https://doi.org/10.3758/s13423-020-01848-y>
- Daunizeau, J., Adam, V., & Rigoux, L. (2014). VBA : A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. *PLOS Computational Biology*, 10(1), e1003441. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003441>
- De Martino, B., Fleming, S. M., Garrett, N., & Dolan, R. J. (2013). Confidence in value-based choice. *Nature Neuroscience*, 16(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nn.3279>
- de Koning, P. P., Figeé, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., & Denys, D. (2011). Current Status of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder : A Clinical Review of Different Targets. *Current Psychiatry Reports*, 13(4), 274-282. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0200-8>
- Del Cul, A., Dehaene, S., Reyes, P., Bravo, E., & Slachevsky, A. (2009). Causal role of prefrontal cortex in the threshold for access to consciousness. *Brain*, 132(9), 2531-2540. <https://doi.org/10.1093/brain/awp111>
- Dell'Osso, B., Benatti, B., Arici, C., Palazzo, C., Altamura, A. C., Hollander, E., Fineberg, N., Stein, D. J., Nicolini, H., Lanzagorta, N., Marazziti, D., Pallanti, S., van Ameringen, M., Lochner, C., Karamustafalioglu, O., Hranov, L., Figeé, M., Drummond, L., Rodriguez, C. I., ... Zohar, J. (2018). Prevalence of suicide attempt and clinical characteristics of suicide attempters with obsessive-compulsive disorder : A report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *CNS Spectrums*, 23(1), 59-66. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000177>
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1443-1449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004>
- Dennett, D. (2001). *Are we explaining consciousness yet?* 17.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Denys, D., Mantione, M., Figeet, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., & Schuurman, R. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *67*(10), 1061-1068. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloß, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., ... Voges, J. (2006). A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *355*(9), 896-908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
- de Wit, S. J., de Vries, F. E., van der Werf, Y. D., Cath, D. C., Heslenfeld, D. J., Veltman, E. M., van Balkom, A. J. L. M., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: A candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1100-1108. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010073>
- DuPont, R. L., Rice, D. P., Shiraki, S., & Rowland, C. R. (1995). Economic costs of obsessive-compulsive disorder. *Medical Interface*, *8*(4), 102-109.
- Duprez, J., Houvenaghel, J.-F., Dondaine, T., Péron, J., Haegelen, C., Drapier, S., Modolo, J., Jannin, P., Vérin, M., & Sauleau, P. (2019). Subthalamic nucleus local field potentials recordings reveal subtle effects of promised reward during conflict resolution in Parkinson's disease. *NeuroImage*, *197*, 232-242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.071>
- Dutilh, G., & Rieskamp, J. (2016). Comparing perceptual and preferential decision making. *Psychonomic Bulletin & Review*, *23*(3), 723-737. <https://doi.org/10.3758/s13423-015-0941-1>
- Dykshoorn, K. L. (2014). Trauma-related obsessive-compulsive disorder: A review. *Health Psychology and Behavioral Medicine*, *2*(1), 517-528. <https://doi.org/10.1080/21642850.2014.905207>
- Eisinger, R. S., Urdaneta, M. E., Foote, K. D., Okun, M. S., & Gunduz, A. (2018). Non-motor Characterization of the Basal Ganglia: Evidence From Human and Non-human Primate Electrophysiology. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 385. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00385>
- Eldar, E., Roth, C., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2018). Decodability of Reward Learning Signals Predicts Mood Fluctuations. *Current Biology: CB*, *28*(9), 1433-1439.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.038>
- Emmi, A., Antonini, A., Macchi, V., Porzionato, A., & De Caro, R. (2020). Anatomy and Connectivity of the Subthalamic Nucleus in Humans and Non-human Primates. *Frontiers in Neuroanatomy*, *14*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2020.00013>
- Espinosa-Parrilla, J.-F., Baunez, C., & Apicella, P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: Motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00175>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Espinosa-Parrilla, J.-F., Baunez, C., & Apicella, P. (2015). Modulation of neuronal activity by reward identity in the monkey subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, *42*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1111/ejn.12938>
- Evans, N. J., & Wagenmakers, E.-J. (2019). *Evidence Accumulation Models: Current Limitations and Future Directions*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/74df9>
- Ewert, S., Plettig, P., Li, N., Chakravarty, M. M., Collins, D. L., Herrington, T. M., Kühn, A. A., & Horn, A. (2018). Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *NeuroImage*, *170*, 271-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.015>
- Fajnerova, I., Gregus, D., Francova, A., Noskova, E., Koprivova, J., Stopkova, P., Hlinka, J., & Horacek, J. (2020). Functional Connectivity Changes in Obsessive-Compulsive Disorder Correspond to Interference Control and Obsessions Severity. *Frontiers in Neurology*, *11*, 568. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00568>
- Fawcett, E. J., Power, H., & Fawcett, J. M. (2020). Women Are at Greater Risk of OCD Than Men: A Meta-Analytic Review of OCD Prevalence Worldwide. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *81*(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.19r13085>
- Feingold, J., Gibson, D. J., DePasquale, B., & Graybiel, A. M. (2015). Bursts of beta oscillation differentiate postperformance activity in the striatum and motor cortex of monkeys performing movement tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(44), 13687-13692. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517629112>
- Figeé, M., Vink, M., de Geus, F., Vulink, N., Veltman, D. J., Westenberg, H., & Denys, D. (2011). Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(9), 867-874. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.003>
- Filali, M., Hutchison, W. D., Palter, V. N., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2004). Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*, *156*(3), 274-281. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1784-y>
- Filley, C. M. (2022). White Matter, Behavioral Neurology, and the Influence of Corticocentrism. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *35*(2), 147. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000302>
- Fisher, G. (2017). An attentional drift diffusion model over binary-attribute choice. *Cognition*, *168*, 34-45. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2017.06.007>
- Fitts, P. M. (1954). The Information Capacity of the Human Motor System in Controlling the Amplitude of Movement. *Journal of Experimental Psychology*, *47*(6), 381-391. <https://doi.org/10.1037/h0055392>
- Flavell, J. H. (1979a). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*, *34*(10), 906-911. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.34.10.906>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Flavell, J. H. (1979b). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive–developmental inquiry. *American Psychologist*, 34(10), 906-911. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.34.10.906>
- Fleming, S. M. (2017). HMeta-d : Hierarchical Bayesian estimation of metacognitive efficiency from confidence ratings. *Neuroscience of Consciousness*, 2017(1). <https://doi.org/10.1093/nc/nix007>
- Fleming, S. M., & Dolan, R. J. (2012). The neural basis of metacognitive ability. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1594), 1338-1349. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0417>
- Fleming, S. M., & Frith, C. D. (Éds.). (2014). *The Cognitive Neuroscience of Metacognition*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45190-4>
- Fleming, S. M., Huijgen, J., & Dolan, R. J. (2012). Prefrontal Contributions to Metacognition in Perceptual Decision Making. *Journal of Neuroscience*, 32(18), 6117-6125. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6489-11.2012>
- Fleming, S. M., & Lau, H. C. (2014). How to measure metacognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00443>
- Fleming, S. M., Massoni, S., Gajdos, T., & Vergnaud, J.-C. (2016). Metacognition about the past and future : Quantifying common and distinct influences on prospective and retrospective judgments of self-performance. *Neuroscience of Consciousness*, 2016(1), niw018. <https://doi.org/10.1093/nc/niw018>
- Fleming, S. M., Weil, R. S., Nagy, Z., Dolan, R. J., & Rees, G. (2010). Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science (New York, N.Y.)*, 329(5998), 1541-1543. <https://doi.org/10.1126/science.1191883>
- Flores Alves dos Santos, J., & Mallet, L. (2013). Le trouble obsessionnel compulsif. *médecine/sciences*, 29(12), Article 12. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132912014>
- Foa, E. B., Mathews, A., Abramowitz, J. S., Amir, N., Przeworski, A., Riggs, D. S., Filip, J. C., & Alley, A. (2003). Do Patients with Obsessive–Compulsive Disorder Have Deficits in Decision-Making? *Cognitive Therapy and Research*, 27(4), 431-445. <https://doi.org/10.1023/A:1025424530644>
- Fonov, V., Evans, A., McKinsty, R., Alml, C., & Collins, D. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage*, 47, S102. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5)
- Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., Langsdorff, D. von, Magnie, M.-N., Chanalet, S., Robert, P., & Paquis, P. (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive—compulsive disorder in a patient with Parkinson disease : Case report. *Journal of Neurosurgery*, 100(6), 1084-1086. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.6.1084>
- Fontanesi, L., Gluth, S., Spektor, M. S., & Rieskamp, J. (2019). A reinforcement learning diffusion decision model for value-based decisions. *Psychonomic Bulletin & Review*, 26(4), 1099-1121. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1554-2>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Fontenelle, L. F., Cocchi, L., Harrison, B. J., Shavitt, R. G., do Rosário, M. C., Ferrão, Y. A., de Mathis, M. A., Cordioli, A. V., Yücel, M., Pantelis, C., Mari, J. de J., Miguel, E. C., & Torres, A. R. (2012). Towards a post-traumatic subtype of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(2), 377-383. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.12.001>
- Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Marques, C., & Versiani, M. (2004). Trans-cultural aspects of obsessive-compulsive disorder: A description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *Journal of Psychiatric Research*, 38(4), 403-411. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2003.12.004>
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*, 19(8), 1120-1136. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.006>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309-1312. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>
- Friston, K. J. (Éd.). (2007). *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images* (1st ed). Elsevier/Academic Press.
- Fullana, M. A., Abramovitch, A., Via, E., López-Sola, C., Goldberg, X., Reina, N., Fortea, L., Solanes, A., Buckley, M. J., Ramella-Cravaro, V., Carvalho, A. F., Tortella-Feliu, M., Vieta, E., Soriano-Mas, C., Lázaro, L., Stein, D. J., Fernández de la Cruz, L., Mataix-Cols, D., & Radua, J. (2020). Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: A reasonable quest or ignis fatuus? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 504-513. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.08.008>
- Functional Imaging Laboratory. (s. d.). *Statistical Parametric Mapping—SPM* (Version 12) [Matlab]. University College London.
- Gagliano, A., Galati, C., Ingrassia, M., Ciuffo, M., Alquino, M. A., Tanca, M. G., Carucci, S., Zuddas, A., & Grossi, E. (2020a). Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: A Data Mining Approach to a Very Specific Constellation of Clinical Variables. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 30(8), 495-511. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0165>
- Gagliano, A., Galati, C., Ingrassia, M., Ciuffo, M., Alquino, M. A., Tanca, M. G., Carucci, S., Zuddas, A., & Grossi, E. (2020b). Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: A Data Mining Approach to a Very Specific Constellation of Clinical Variables. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 30(8), 495-511. <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0165>
- Galvin, S. J., Podd, J. V., Drga, V., & Whitmore, J. (2003). Type 2 tasks in the theory of signal detectability: Discrimination between correct and incorrect decisions. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10(4), 843-876. <https://doi.org/10.3758/bf03196546>
- Gan, J., Xie-Brustolin, J., Mertens, P., Polo, G., Klinger, H., Mollion, H., Benatru, I., Henry, E., Broussolle, E., & Thobois, S. (2007). Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Three years follow-up. *Journal of Neurology*, 254(1), 99-106. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0297-6>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Geller, D. A. (2006). Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *The Psychiatric Clinics of North America*, 29(2), 353-370. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.012>
- Geller, D. A., Homayoun, S., & Johnson, G. (2021). Developmental Considerations in Obsessive Compulsive Disorder : Comparing Pediatric and Adult-Onset Cases. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 678538. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.678538>
- George, S. A., Sheynin, J., Gonzalez, R., Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2019). Diminished Value Discrimination in Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospect Theory Model of Decision-Making Under Risk. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00469>
- Gillan, C. M., Pappmeyer, M., Morein-Zamir, S., Sahakian, B. J., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & de Wit, S. (2011). Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 168(7), 718-726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10071062>
- Gillan, C. M., & Robbins, T. W. (2014). Goal-directed learning and obsessive-compulsive disorder. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1655), 20130475. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0475>
- Gillan, C. M., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., van den Heuvel, O. A., & van Wingen, G. (2016). The role of habit in compulsivity. *European Neuropsychopharmacology*, 26(5), 828-840. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.033>
- Glimcher, P. (2014). Understanding the Hows and Whys of Decision-Making : From Expected Utility to Divisive Normalization. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 79, 169-176. <https://doi.org/10.1101/sqb.2014.79.024778>
- Glimcher, P. W. (2014). Chapter 20—Value-Based Decision Making. In P. W. Glimcher & E. Fehr (Éds.), *Neuroeconomics (Second Edition)* (p. 373-391). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416008-8.00020-6>
- Gold, J. I., & Heekeren, H. R. (2014). Chapter 19—Neural Mechanisms for Perceptual Decision Making. In P. W. Glimcher & E. Fehr (Éds.), *Neuroeconomics (Second Edition)* (p. 355-372). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416008-8.00019-X>
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1012-1016. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008>
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1006-1011. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007>
- Graat, I., Mocking, R., Figeer, M., Vulink, N., de Koning, P., Ooms, P., Mantione, M., van den Munckhof, P., Schuurman, R., & Denys, D. (2020). Long-term Outcome of Deep Brain Stimulation of the Ventral Part of the Anterior Limb of the Internal Capsule in a

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Cohort of 50 Patients With Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.018>
- Grabill, K., Merlo, L., Duke, D., Harford, K.-L., Keeley, M. L., Geffken, G. R., & Storch, E. A. (2008). Assessment of obsessive-compulsive disorder : A review. *Journal of Anxiety Disorders*, 22(1), 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.01.012>
- Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, 28(2), 343-347. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00113-6)
- Green, N., Bogacz, R., Huebl, J., Beyer, A.-K., Kühn, A. A., & Heekeren, H. R. (2013). Reduction of Influence of Task Difficulty on Perceptual Decision Making by STN Deep Brain Stimulation. *Current Biology*, 23(17), 1681-1684. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.001>
- Greenberg, B. D., Gabriels, L. A., Malone, D. A., Rezaei, A. R., Friehs, G. M., Okun, M. S., Shapira, N. A., Foote, K. D., Cosyns, P. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., Salloway, S. P., Giftakis, J. E., Rise, M. T., Machado, A. G., Baker, K. B., Stypulkowski, P. H., Goodman, W. K., Rasmussen, S. A., & Nuttin, B. J. (2010). Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder : Worldwide experience. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 64-79. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.55>
- Greenberg, B., Rauch, S., & Haber, S. (2009). Invasive Circuitry-Based Neurotherapeutics : Stereotactic Ablation and Deep Brain Stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35, 317-336. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.128>
- Grimaldi, P., Lau, H., & Basso, M. A. (2015). There are things that we know that we know, and there are things that we do not know we do not know : Confidence in decision-making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.006>
- Gronchi-Perrin, A., & Vingerhoets, F. (2009). Effets cognitivo-comportementaux de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Revue de neuropsychologie*, 1(1), 59. <https://doi.org/10.3917/rne.011.0059>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010a). The Reward Circuit : Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010b). The Reward Circuit : Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hagura, N., Haggard, P., & Diedrichsen, J. (2017). Perceptual decisions are biased by the cost to act. *eLife*, 6, e18422. <https://doi.org/10.7554/eLife.18422>
- Hamani, C., Pilitsis, J., Rughani, A. I., Rosenow, J. M., Patil, P. G., Slavin, K. S., Abosch, A., Eskandar, E., Mitchell, L. S., Kalkanis, S., Neurosurgery, American Society for Stereotactic and Functional, Surgeons, C. of N., & Surgeons, CNS and American Association of Neurological. (2014a). *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder : Systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery*

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons.*
- Hamani, C., Pilitsis, J., Rughani, A. I., Rosenow, J. M., Patil, P. G., Slavin, K. S., Abosch, A., Eskandar, E., Mitchell, L. S., Kalkanis, S., Neurosurgery, American Society for Stereotactic and Functional, Surgeons, C. of N., & Surgeons, CNS and American Association of Neurological. (2014b). *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder : Systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons.*
- Hanks, T. D., & Summerfield, C. (2017). Perceptual Decision Making in Rodents, Monkeys, and Humans. *Neuron*, *93*(1), 15-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.003>
- Hauser, T. U., Allen, M., Rees, G., & Dolan, R. J. (2017). Metacognitive impairments extend perceptual decision making weaknesses in compulsivity. *Scientific Reports*, *7*(1), 6614. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06116-z>
- Hauser, T. U., Moutoussis, M., Iannaccone, R., Brem, S., Walitza, S., Drechsler, R., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2017). Increased decision thresholds enhance information gathering performance in juvenile Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *PLOS Computational Biology*, *13*(4), e1005440. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005440>
- Hayden, B. Y., & Haggard, P. (2017). Neuroscience : Decision, Insight and Intention. *Current Biology*, *27*(15), R750-R753. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.065>
- Haynes, W. I. A., Clair, A.-H., Fernandez-Vidal, S., Gholipour, B., Morgiève, M., & Mallet, L. (2018). Altered anatomical connections of associative and limbic cortico-basal-ganglia circuits in obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *51*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.01.005>
- Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). The Organization of Prefrontal-Subthalamic Inputs in Primates Provides an Anatomical Substrate for Both Functional Specificity and Integration : Implications for Basal Ganglia Models and Deep Brain Stimulation. *Journal of Neuroscience*, *33*(11), 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4674-12.2013>
- Haynes, W. I. A., & Mallet, L. (2010). High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder : The search for a valid circuit. *European Journal of Neuroscience*, *32*(7), 1118-1127. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07418.x>
- Haynes, W. I. A., & Mallet, L. (2012). What is the Role of the Subthalamic Nucleus in Obsessive–Compulsive Disorder? Elements and Insights from Deep Brain Stimulation Studies. In D. Denys, M. Feenstra, & R. Schuurman (Éds.), *Deep Brain Stimulation : A New Frontier in Psychiatry* (p. 53-60). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30991-5_6
- Hebart, M. N., Schriever, Y., Donner, T. H., & Haynes, J.-D. (2016). The Relationship between Perceptual Decision Variables and Confidence in the Human Brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *26*(1), 118-130. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu181>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Heekeren, H. R., Marrett, S., Bandettini, P. A., & Ungerleider, L. G. (2004). A general mechanism for perceptual decision-making in the human brain. *Nature*, *431*(7010), Article 7010. <https://doi.org/10.1038/nature02966>
- Heekeren, H. R., Marrett, S., & Ungerleider, L. G. (2008). The neural systems that mediate human perceptual decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nrn2374>
- Herding, J., Ludwig, S., von Lutz, A., Spitzer, B., & Blankenburg, F. (2019). Centro-parietal EEG potentials index subjective evidence and confidence during perceptual decision making. *NeuroImage*, *201*, 116011. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116011>
- Hermans, D., Engelen, U., Grouwels, L., Joos, E., Lemmens, J., & Pieters, G. (2008). Cognitive confidence in obsessive-compulsive disorder: Distrusting perception, attention and memory. *Behaviour Research and Therapy*, *46*(1), 98-113. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.11.001>
- Herz, D. M., Bange, M., Gonzalez-Escamilla, G., Auer, M., Ashkan, K., Fischer, P., Tan, H., Bogacz, R., Muthuraman, M., Groppa, S., & Brown, P. (2022). Dynamic control of decision and movement speed in the human basal ganglia. *Nature Communications*, *13*(1), 7530. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35121-8>
- Herz, D. M., Little, S., Pedrosa, D. J., Tinkhauser, G., Cheeran, B., Foltynie, T., Bogacz, R., & Brown, P. (2018). Mechanisms Underlying Decision-Making as Revealed by Deep-Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Current Biology*, *28*(8), 1169-1178.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.057>
- Herz, D. M., Zavala, B. A., Bogacz, R., & Brown, P. (2016). Neural Correlates of Decision Thresholds in the Human Subthalamic Nucleus. *Current Biology*, *26*(7), 916-920. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.01.051>
- Hesse, S., Müller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M. C., Sabri, O., & Stengler-Wenzke, K. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *140*(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.002>
- Hirosawa, R., Narumoto, J., Sakai, Y., Nishida, S., Ishida, T., Nakamae, T., Takei, Y., & Fukui, K. (2013). Reduced dorsolateral prefrontal cortical hemodynamic response in adult obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy during the verbal fluency task. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*, 955-962. <https://doi.org/10.2147/NDT.S45402>
- Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, *317*(13), 1358-1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200>
- Hollunder, B., Ostrem, J., Sahin, I., Rajamani, N., Oxenford, S., Butenko, K., Polosan, M., Akram, H., Vissani, M., Zhang, C., Sun, B., Reich, M., Volkmann, J., Finke, C., Kühn, A., Bergman, H., DeLong, M., Mazzoni, A., Romito, L., & Horn, A. (2023). Segregating the Frontal

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Cortex with Deep Brain Stimulation. In *MedRxiv: The preprint server for health sciences*.
<https://doi.org/10.1101/2023.03.07.23286766>
- Horn, A., & Kühn, A. A. (2015). Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage*, *107*, 127-135.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.002>
- Horn, A., Li, N., Dembek, T. A., Kappel, A., Boulay, C., Ewert, S., Tietze, A., Husch, A., Perera, T., Neumann, W.-J., Reisert, M., Si, H., Oostenveld, R., Rorden, C., Yeh, F.-C., Fang, Q., Herrington, T. M., Vorwerk, J., & Kühn, A. A. (2019). Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage*, *184*, 293-316.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.068>
- Horn, M. A., Gulberti, A., Gülke, E., Buhmann, C., Gerloff, C., Moll, C. K. E., Hamel, W., Volkmann, J., & Pötter-Nerger, M. (2020). A New Stimulation Mode for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Theta Burst Stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *35*(8), 1471-1475.
<https://doi.org/10.1002/mds.28083>
- Houvenaghel, J.-F., Duprez, J., Argaud, S., Naudet, F., Dondaine, T., Robert, G. H., Drapier, S., Haegelen, C., Jannin, P., Drapier, D., Vérin, M., & Sauleau, P. (2016). Influence of subthalamic deep-brain stimulation on cognitive action control in incentive context. *Neuropsychologia*, *91*, 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.015>
- Hoven, M., Lebreton, M., Engelmann, J. B., Denys, D., Luigjes, J., & van Holst, R. J. (2019). Abnormalities of confidence in psychiatry: An overview and future perspectives. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 268. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0602-7>
- Hoven, M., Rouault, M., Holst, R. van, & Luigjes, J. (2022). Differences in metacognitive functioning between obsessive-compulsive disorder patients and highly compulsive individuals from the general population. *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/fb32r>
- Huang, Y., Aronson, J. P., Pilitsis, J. G., Gee, L., Durphy, J., Molho, E. S., & Ramirez-Zamora, A. (2018). Anatomical Correlates of Uncontrollable Laughter With Unilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*, 569-6.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00341>
- Hume, D. (1752). "Of Money", "Of the Balance of Trade".
- Husch, A., V. Petersen, M., Gemmar, P., Goncalves, J., & Hertel, F. (2018). PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. *NeuroImage: Clinical*, *17*, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.004>
- Hyvärinen, A., & Oja, E. (2000). Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Networks*, *13*(4), 411-430. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00026-5)
- International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCGAS). (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *23*(5), 1181-1188. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.154>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Izakson, L., Gal, S., Shahar, M., Tavor, I., & Levy, D. J. (2023). Similar functional networks predict performance in both perceptual and value-based decision tasks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 33(6), 2669-2681. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac234>
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(12), 719-732. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>
- Jakobs, M., Fomenko, A., Lozano, A., & Kiening, K. (2019). Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Molecular Medicine*, 11. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809575>
- Janet, P. (1903). *Les Obsessions Et La Psychasthénie* (Vol. 56). Félix Alcan Editeur. <https://ia804507.us.archive.org/32/items/lesobsessionsetl02jane/lesobsessionsetl02jane.pdf>
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1979). Prospect Theory : An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica*, 47(2), 263-291. <https://doi.org/10.2307/1914185>
- Kang, Y. H. R., Petzschner, F. H., Wolpert, D. M., & Shadlen, M. N. (2017). Piercing of Consciousness as a Threshold-Crossing Operation. *Current Biology*, 27(15), 2285-2295.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.06.047>
- Karama, S., Armony, J., & Bearegard, M. (2011). Film excerpts shown to specifically elicit various affects lead to overlapping activation foci in a large set of symmetrical brain regions in males. *PLoS One*, 6(7), e22343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022343>
- Kelly, S. P., & O'Connell, R. G. (2013). Internal and External Influences on the Rate of Sensory Evidence Accumulation in the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, 33(50), 19434-19441. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3355-13.2013>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Khosravani, V., Samimi Ardestani, S. M., Sharifi Bastan, F., McKay, D., & Asmundson, G. J. G. (2021). The associations of obsessive-compulsive symptom dimensions and general severity with suicidal ideation in patients with obsessive-compulsive disorder : The role of specific stress responses to COVID-19. *Clinical Psychology & Psychotherapy*. <https://doi.org/10.1002/cpp.2602>
- Kibleur, A., Gras-Combe, G., Benis, D., Bastin, J., Bougerol, T., Chabardès, S., Polosan, M., & David, O. (2016a). Modulation of motor inhibition by subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, 6(10), e922-e922. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.192>
- Kibleur, A., Gras-Combe, G., Benis, D., Bastin, J., Bougerol, T., Chabardès, S., Polosan, M., & David, O. (2016b). Modulation of motor inhibition by subthalamic stimulation in

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, 6(10), e922-e922. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.192>
- Kim, J. S., Kim, H. J., Lee, J.-Y., Kim, J. M., Yun, J. Y., & Jeon, B. S. (2012). Hypomania Induced by Subthalamic Nucleus Stimulation in a Parkinson's Disease Patient : Does It Suggest a Dysfunction of the Limbic Circuit? *Journal of Movement Disorders*, 5(1), 14-17. <https://doi.org/10.14802/jmd.12004>
- Kingdom, F. A. A. (2012). Psychophysics. In V. S. Ramachandran (Éd.), *Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition)* (p. 234-239). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375000-6.00296-2>
- Kiverstein, J., Rietveld, E., Slagter, H. A., & Denys, D. (2019). Obsessive Compulsive Disorder : A Pathology of Self-Confidence? *Trends in Cognitive Sciences*, 23(5), 369-372. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.02.005>
- Kleiner, M., Brainard, D., Pelli, D., Ingling, A., Murray, R., & Broussard, C. (2007). What's new in psychtoolbox-3. *Perception*, 36(14), 1-16.
- Koch, C., Massimini, M., Boly, M., & Tononi, G. (2016). Neural correlates of consciousness : Progress and problems. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(5), 307-321. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22>
- Koch, K., Reeß, T. J., Rus, O. G., Gürsel, D. A., Wagner, G., Berberich, G., & Zimmer, C. (2018). Increased Default Mode Network Connectivity in Obsessive–Compulsive Disorder During Reward Processing. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 254. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00254>
- Koriat, A. (2007). Metacognition and consciousness. In *The Cambridge handbook of consciousness* (p. 289-325). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511816789.012>
- Krajbich, I., Armel, C., & Rangel, A. (2010). Visual fixations and comparison of value in simple choice. *Nature neuroscience*, 13, 1292-1298. <https://doi.org/10.1038/nn.2635>
- Krajbich, I., & Rangel, A. (2011). Multialternative drift-diffusion model predicts the relationship between visual fixations and choice in value-based decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(33), 13852-13857. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101328108>
- Krauss, J. K., Lipsman, N., Aziz, T., Boutet, A., Brown, P., Chang, J. W., Davidson, B., Grill, W. M., Hariz, M. I., Horn, A., Schulder, M., Mammis, A., Tass, P. A., Volkmann, J., & Lozano, A. M. (2020). Technology of deep brain stimulation : Current status and future directions. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
- Kronemer, S. I., Aksen, M., Ding, J. Z., Ryu, J. H., Xin, Q., Ding, Z., Prince, J. S., Kwon, H., Khalaf, A., Forman, S., Jin, D. S., Wang, K., Chen, K., Hu, C., Agarwal, A., Saberski, E., Wafa, S. M. A., Morgan, O. P., Wu, J., ... Blumenfeld, H. (2022). Human visual consciousness involves large scale cortical and subcortical networks independent of task report and eye movement activity. *Nature Communications*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35117-4>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Kuelz, A. K., Hohagen, F., & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Biological Psychology*, *65*(3), 185-236. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2003.07.007>
- Kumar, A., Williams, M. T., & Chugani, H. T. (2015). Evaluation of basal ganglia and thalamic inflammation in children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection and tourette syndrome: A positron emission tomographic (PET) study using ¹¹C-[R]-PK11195. *Journal of Child Neurology*, *30*(6), 749-756. <https://doi.org/10.1177/0883073814543303>
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., & Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*, *60*(1), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082>
- Lau, H. C., & Passingham, R. E. (2006). Relative blindsight in normal observers and the neural correlate of visual consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(49), 18763-18768. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607716103>
- Lazarov, A., Dar, R., Liberman, N., & Oded, Y. (2012). Obsessive-compulsive tendencies and undermined confidence are related to reliance on proxies for internal states in a false feedback paradigm. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *43*(1), 556-564. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.07.007>
- Lebreton, M., Bacily, K., Palminteri, S., & Engelmann, J. B. (2019). Contextual influence on confidence judgments in human reinforcement learning. *PLOS Computational Biology*, *15*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006973>
- Lebreton, M., Langdon, S., Slieker, M. J., Nooitgedacht, J. S., Goudriaan, A. E., Denys, D., Van Holst, R. J., & Luigjes, J. (2018). Two sides of the same coin: Monetary incentives concurrently improve and bias confidence judgments. *Science Advances*, *4*(5), eaaq0668. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaq0668>
- Lebreton, M., Langdon, S., Slieker, M., Nooitgedacht, J., Goudriaan, A., Denys, D., Holst, R., & Luigjes, J. (2018). Two sides of the same coin: Monetary incentives concurrently improve and bias confidence judgments. *Science Advances*, *4*, eaaq0668. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaq0668>
- Lenhard, F., Aspvall, K., Andersson, E., Ahlen, J., Serlachius, E., Lavner, M., Brodin, A., & Mataix-Cols, D. (2021). The Cost of Obsessive-Compulsive Disorder in Swedish Youth. *Child Psychiatry and Human Development*. <https://doi.org/10.1007/s10578-021-01261-z>
- Levinson, M., Podvalny, E., Baete, S. H., & He, B. J. (2021). Cortical and subcortical signatures of conscious object recognition. *Nature Communications*, *12*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23266-x>
- Levitt, H. (1971). Transformed Up-Down Methods in Psychoacoustics. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *49*(2B), 467-477. <https://doi.org/10.1121/1.1912375>
- Li, N., Baldemann, J. C., Kibleur, A., Treu, S., Akram, H., Elias, G. J. B., Boutet, A., Lozano, A. M., Al-Fatly, B., Strange, B., Barcia, J. A., Zrinzo, L., Joyce, E., Chabardes, S., Visser-

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Vandewalle, V., Polosan, M., Kuhn, J., Kühn, A. A., & Horn, A. (2020). A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Nature Communications*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16734-3>
- Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., Limousin, P., Ashkan, K., FitzGerald, J., Green, A. L., Aziz, T. Z., & Brown, P. (2013). Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 74(3), 449-457. <https://doi.org/10.1002/ana.23951>
- Liu, W., Zhang, H., & He, Y. (2021). Variation in Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms and Treatments : A Side Effect of COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7420. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147420>
- Loewenstein, G., Rick, S., & Cohen, J. D. (2008). Neuroeconomics. *Annual Review of Psychology*, 59, 647-672. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093710>
- London, D., Pourfar, M., & Mogilner, A. (2019). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Induces Impulsive Responses to Bursts of Sensory Evidence. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 270. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00270>
- Lopez, A. (2016). *The Brain Valuation System and its role in decision-making* [These de doctorat, Paris 6]. <https://www.theses.fr/2016PA066559>
- Lopez-Persem, A., Bastin, J., Petton, M., Abitbol, R., Lehongre, K., Adam, C., Navarro, V., Rheims, S., Kahane, P., Domenech, P., & Pessiglione, M. (2020). Four core properties of the human brain valuation system demonstrated in intracranial signals. *Nature Neuroscience*, 23(5), 664-675. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0615-9>
- Lopez-Persem, A., & Khamassi, M. (2021). Chapitre 4. Décision et action. In *Neurosciences cognitives* (p. 95-127). De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.khama.2021.01.0095>
- Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., Matthews, K., McIntyre, C. C., Schlaepfer, T. E., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2019). Deep brain stimulation : Current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 15(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- Lüdecke, D. (s. d.). *sjPlot : Data Visualization for Statistics in Social Science* [R package version 2.8.12]. Consulté 15 février 2023, à l'adresse <https://cran.r-project.org/web/packages/sjPlot/citation.html>
- Mahaffey, B. L., Levinson, A., Preis, H., & Lobel, M. (2021). Elevated risk for obsessive-compulsive symptoms in women pregnant during the COVID-19 pandemic. *Archives of Women's Mental Health*. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01157-w>
- Makeig, S., Bell, A., Jung, T.-P., & Sejnowski, T. (1996). *Independent Component Analysis of Electroencephalographic Data*. 8.
- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.-L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., Gargiulo, M., Welter, M.-L., Bonnet, A.-M., Pillon, B., Cornu, P., Dormont, D., Pidoux, B., Allilaire, J.-F., & Agid, Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet (London, England)*, 360(9342), 1302-1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11339-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11339-0)

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., Montcel, S. T. du, Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, *359*(20), 2121-2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., & Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(25), 10661-10666. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104>
- Mamassian, P. (2016). Visual Confidence. *Annual Review of Vision Science*, *2*, 459-481. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114630>
- Maniscalco, B. (2012). A signal detection theoretic approach for estimating metacognitive sensitivity from confidence ratings. *Consciousness and Cognition*, *9*.
- Manssuer, L., Wang, L., Ding, Q., Li, J., Zhang, Y., Zhang, C., Hallett, M., Li, D., Sun, B., & Voon, V. (2023). Subthalamic Oscillatory Activity of Reward and Loss Processing Using the Monetary Incentive Delay Task in Parkinson Disease. *Neuromodulation*, *26*(2), 414-423. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.04.033>
- Marcos, E., Cos, I., Girard, B., & Verschure, P. F. M. J. (2015). Motor Cost Influences Perceptual Decisions. *PLOS ONE*, *10*(12), e0144841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144841>
- Marton, T., Samuels, J., Nestadt, P., Krasnow, J., Wang, Y., Shuler, M., Kamath, V., Chib, V. S., Bakker, A., & Nestadt, G. (2019). Validating a dimension of doubt in decision-making: A proposed endophenotype for obsessive-compulsive disorder. *PLOS ONE*, *14*(6), e0218182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218182>
- Mathai, A., & Smith, Y. (2011). The Corticostriatal and Corticosubthalamic Pathways : Two Entries, One Target. So What? *Frontiers in systems neuroscience*, *5*, 64. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00064>
- Mattheisen, M., Samuels, J. F., Wang, Y., Greenberg, B. D., Fyer, A. J., McCracken, J. T., Geller, D. A., Murphy, D. L., Knowles, J. A., Grados, M. A., Riddle, M. A., Rasmussen, S. A., McLaughlin, N. C., Nurmi, E. L., Askland, K. D., Qin, H.-D., Cullen, B. A., Piacentini, J., Pauls, D. L., ... Nestadt, G. (2015). Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: Results from the OCGAS. *Molecular Psychiatry*, *20*(3), 337-344. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.43>
- Mazor, M., Moran, R., & Fleming, S. M. (2021). Metacognitive asymmetries in visual perception. *Neuroscience of Consciousness*, *2021*(1), niab005. <https://doi.org/10.1093/nc/niab005>
- Melia, U., Guaita, M., Vallverdú, M., Clariá, F., Montserrat, J. M., Vilaseca, I., Salamero, M., Gaig, C., Caminal, P., & Santamaria, J. (2015). Characterization of Daytime Sleepiness by Time–Frequency Measures of EEG Signals. *Journal of Medical and Biological Engineering*, *35*(3), 406-417. <https://doi.org/10.1007/s40846-015-0039-2>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Mellers, B. A., Schwartz, A., Ho, K., & Ritov, I. (1997). Decision Affect Theory : Emotional Reactions to the Outcomes of Risky Options. *Psychological Science*, 8(6), Article 6. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1997.tb00455.x>
- Mercier, M. R., & Cappe, C. (2020). The interplay between multisensory integration and perceptual decision making. *NeuroImage*, 222, 116970. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116970>
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121(6), 1013-1052. <https://doi.org/10.1093/brain/121.6.1013>
- Millet, N., Longworth, J., & Arcelus, J. (2017). Prevalence of anxiety symptoms and disorders in the transgender population : A systematic review of the literature. *International Journal of Transgenderism*, 18(1), 27-38. <https://doi.org/10.1080/15532739.2016.1258353>
- Milosavljevic, M., Malmaud, J., Huth, A., Koch, C., & Rangel, A. (2010). The Drift Diffusion Model can account for the accuracy and reaction time of value-based choices under high and low time pressure. *Judgment and Decision Making*, 5(6), 437-449. <https://doi.org/10.1017/S1930297500001285>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) : A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1078-1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>
- Missa, J.-N. (2013). De la leucotomie à la stimulation électrique profonde : Aspects historiques et éthiques de la psychochirurgie. *Bulletin d'histoire et de psychologie des sciences de la vie*, 20(1), 103-119.
- Mollard, E., Cottraux, J., & Bouvard, M. (1989). Version française de l'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown. / Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale : A French version. *L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique*, XV, 335-341.
- Morisson, F., Décary, A., Petit, D., Lavigne, G., Malo, J., & Montplaisir, J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 119(1), 45-52. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.45>
- Morris, L. S., Baek, K., & Voon, V. (2017). Distinct cortico-striatal connections with subthalamic nucleus underlie facets of compulsivity. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 88, 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.018>
- Msheik, R., Stockart, F., & Pereira, M. (2022). The Ubiquitousness and Functional Roles of Evidence Accumulation. *Journal of Neuroscience*, 42(46), 8596-8598. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1557-22.2022>
- Mulders, A. E. P., Leentjens, A. F. G., Schruers, K., Duits, A., Ackermans, L., & Temel, Y. (2017). Choreatic Side Effects of Deep Brain Stimulation of the Anteromedial Subthalamic Nucleus for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive disorder. *World Neurosurgery*, 104, 1048.e9-1048.e13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.067>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Mulders, A. E. P., Plantinga, B. R., Schruers, K., Duits, A., Janssen, M. L. F., Ackermans, L., Leentjens, A. F. G., Jahanshahi, A., & Temel, Y. (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(12), 1909-1919. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.10.011>
- Muthuraman, M., Koirala, N., Ciolac, D., Pintea, B., Glaser, M., Groppa, S., Tamás, G., & Groppa, S. (2018). Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy : Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, *9*, 1591-16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00711>
- Myers, S. G., & Wells, A. (2005). Obsessive-compulsive symptoms: The contribution of metacognitions and responsibility. *Journal of Anxiety Disorders*, *19*(7), 806-817. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2004.09.004>
- Naesström, M., Blomstedt, P., Hariz, M., & Bodlund, O. (2017). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Knowledge and concerns among psychiatrists, psychotherapists and patients. *Surgical Neurology International*, *8*, 298. https://doi.org/10.4103/sni.sni_19_17
- Nafcha, O., & Gabay, S. (2019). Corticocentric bias in cognitive neuroscience. *Animal Sentience*, *3*(23). <https://doi.org/10.51291/2377-7478.1431>
- Nagel, T. (1974). What Is It Like to Be a Bat? *The Philosophical Review*, *83*(4), 435-450. <https://doi.org/10.2307/2183914>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal « hyperdirect » pathway. *Neuroscience Research*, *43*(2), 111-117. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(02\)00027-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(02)00027-5)
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annual Review of Neuroscience*, *37*(1), 117-135. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013916>
- Nestadt, G., Kamath, V., Maher, B. S., Krasnow, J., Nestadt, P., Wang, Y., Bakker, A., & Samuels, J. (2016). Doubt and the Decision-making Process in Obsessive-Compulsive Disorder. *Medical hypotheses*, *96*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.09.010>
- Neumann, W.-J., Steiner, L. A., & Milosevic, L. (2023). Neurophysiological mechanisms of deep brain stimulation across spatiotemporal resolutions. *Brain*, awad239. <https://doi.org/10.1093/brain/awad239>
- Nikodijevic, A., Moulding, R., Anglim, J., Aardema, F., & Nedeljkovic, M. (2015). Fear of self, doubt and obsessive compulsive symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *49*, 164-172. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.02.005>
- Ninan, P. T. (2003). Obsessive-compulsive disorder: Implications of the efficacy of an SSRI, paroxetine. *Psychopharmacology Bulletin*, *37 Suppl 1*, 89-96.
- Norman, L. J., Taylor, S. F., Liu, Y., Radua, J., Chye, Y., De Wit, S. J., Huyser, C., Karahanoglu, F. I., Luks, T., Manoach, D., Mathews, C., Rubia, K., Suo, C., van den Heuvel, O. A., Yücel,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- M., & Fitzgerald, K. (2019). Error-processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder : A meta-analysis using statistical parametric maps. *Biological psychiatry*, *85*(9), 713-725. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.010>
- Nougaret, S., Baunez, C., & Ravel, S. (2022). Neurons in the Monkey's Subthalamic Nucleus Differentially Encode Motivation and Effort. *The Journal of Neuroscience*, *42*(12), 2539-2551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0281-21.2021>
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., & Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*, *354*(9189), 1526-1. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02376-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02376-4)
- Nuttin, B. J., Gabriëls, L. A., Cosyns, P. R., Meyerson, B. A., Andréewitch, S., Sunaert, S. G., Maes, A. F., Dupont, P. J., Gybels, J. M., Gielen, F., & Demeulemeester, H. G. (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*, *52*(6), 1263-1272; discussion 1272-1274. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000064565.49299.9a>
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia : Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23 Suppl 3*, S548-559. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., & Kelly, S. P. (2012). A supramodal accumulation-to-bound signal that determines perceptual decisions in humans. *Nature Neuroscience*, *15*(12), 1729-1735. <https://doi.org/10.1038/nn.3248>
- Okun, M. S., Wu, S. S., Fayad, S., Ward, H., Bowers, D., Rosado, C., Bowen, L., Jacobson, C., Butson, C., & Foote, K. D. (2014). Acute and Chronic Mood and Apathy Outcomes from a Randomized Study of Unilateral STN and GPi DBS. *PLOS ONE*, *9*(12), e114140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114140>
- Olley, A., Malhi, G., & Sachdev, P. (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder : A selective review. *Journal of Affective Disorders*, *104*(1), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.023>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip : Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Overduin, M. K., & Furnham, A. (2012). Assessing obsessive-compulsive disorder (OCD) : A review of self-report measures. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, *1*(4), 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2012.08.001>
- Oyanagi, K., Takeda, S., Takahashi, H., Ohama, E., & Ikuta, F. (1989). A quantitative investigation of the substantia nigra in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, *26*(1), 13-19. <https://doi.org/10.1002/ana.410260103>
- Padoa-Schioppa, C. (2013). Neuronal Origins of Choice Variability in Economic Decisions. *Neuron*, *80*(5), 1322-1336. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.013>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Palminteri, S., Justo, D., Jauffret, C., Pavlicek, B., Dauta, A., Delmaire, C., Czernecki, V., Karachi, C., Capelle, L., Durr, A., & Pessiglione, M. (2012). Critical Roles for Anterior Insula and Dorsal Striatum in Punishment-Based Avoidance Learning. *Neuron*, 76(5), 998-1009. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.017>
- Pearlman, D. M., Vora, H. S., Marquis, B. G., Najjar, S., & Dudley, L. A. (2014). Anti-basal ganglia antibodies in primary obsessive-compulsive disorder : Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(1), 8-16. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.137018>
- Pelli. (1997). Pelli—1997—The VideoToolbox software for visual psychophysics Transforming numbers into movies.pdf. *Spatial Vision*, 10(4), 437-442.
- Pereira, M., Faivre, N., Bernasconi, F., Brandmeir, N., Suffridge, J., Tran, K., Wang, S., Finomore, V., Konrad, P., Rezai, A., & Blanke, O. (2023). *Subcortical correlates of consciousness with human single neuron recordings* (p. 2023.01.27.525684). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.01.27.525684>
- Pereira, M., Faivre, N., Iturrate, I., Wirthlin, M., Serafini, L., Martin, S., Desvachez, A., Blanke, O., Van De Ville, D., & Millán, J. del R. (2020). Disentangling the origins of confidence in speeded perceptual judgments through multimodal imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(15), 8382-8390. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918335117>
- Pereira, M., Megevand, P., Tan, M. X., Chang, W., Wang, S., Rezai, A., Seeck, M., Corniola, M., Momjian, S., Bernasconi, F., Blanke, O., & Faivre, N. (2021a). Evidence accumulation relates to perceptual consciousness and monitoring. *Nature Communications*, 12(1), 3261. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23540-y>
- Pereira, M., Megevand, P., Tan, M. X., Chang, W., Wang, S., Rezai, A., Seeck, M., Corniola, M., Momjian, S., Bernasconi, F., Blanke, O., & Faivre, N. (2021b). Evidence accumulation relates to perceptual consciousness and monitoring. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23540-y>
- Pereira, M., Perrin, D., & Faivre, N. (2022). A leaky evidence accumulation process for perceptual experience. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(6), 451-461. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.03.003>
- Perera, M. P. N., Bailey, N. W., Herring, S. E., & Fitzgerald, P. B. (2019). Electrophysiology of obsessive compulsive disorder: A systematic review of the electroencephalographic literature. *Journal of Anxiety Disorders*, 62, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.11.001>
- Perez-Costas, E., Melendez-Ferro, M., & Roberts, R. C. (2010). Basal ganglia pathology in schizophrenia : Dopamine connections and anomalies. *Journal of Neurochemistry*, 113(2), 287-302. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06604.x>
- Pernet, C. R., Appelhoff, S., Gorgolewski, K. J., Flandin, G., Phillips, C., Delorme, A., & Oostenveld, R. (2019). EEG-BIDS, an extension to the brain imaging data structure for electroencephalography. *Scientific Data*, 6(1), 103. <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0104-8>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Péron, J. (2011). Rôle fonctionnel du noyau sous-thalamique dans les processus émotionnels : Que peut nous apprendre le modèle de la stimulation cérébrale dans la maladie de Parkinson ? *Revue de neuropsychologie*, 3(3), 181. <https://doi.org/10.3917/rne.033.0181>
- Philiastides, M. G., Heekeren, H. R., & Sajda, P. (2014). Human Scalp Potentials Reflect a Mixture of Decision-Related Signals during Perceptual Choices. *Journal of Neuroscience*, 34(50), 16877-16889. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3012-14.2014>
- Philiastides, M. G., & Sajda, P. (2006). Temporal characterization of the neural correlates of perceptual decision making in the human brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(4), 509-518. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi130>
- Philipson, J., Naesstrom, M., Johansson, J. D., Hariz, M., Blomstedt, P., & Jahanshahi, M. (2023). Deep brain stimulation in the ALIC-BNST region targeting the bed nucleus of stria terminalis in patients with obsessive-compulsive disorder : Effects on cognition after 12 months. *Acta Neurochirurgica*, 165(5), 1201-1214. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05351-2>
- Piallat, B., Polosan, M., Fraix, V., Goetz, L., David, O., Fenoy, A., Torres, N., Quesada, J.-L., Seigneuret, E., Pollak, P., Krack, P., Bougerol, T., Benabid, A. L., & Chabardès, S. (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 69(5), 793-802. <https://doi.org/10.1002/ana.22222>
- Picton, T. W. (1992). The P300 Wave of the Human Event-Related Potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456-479. <https://doi.org/10.1097/00004691-199210000-00002>
- Pins, D., & Ffytche, D. (2003). The Neural Correlates of Conscious Vision. *Cerebral Cortex*, 13(5), 461-474. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.5.461>
- Polanía, R., Krajbich, I., Grueschow, M., & Ruff, C. C. (2014). Neural Oscillations and Synchronization Differentially Support Evidence Accumulation in Perceptual and Value-Based Decision Making. *Neuron*, 82(3), 709-720. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.014>
- Polich, J. (2007). Updating P300 : An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polosan, M., Droux, F., Kibleur, A., Chabardès, S., Bougerol, T., David, O., Krack, P., & Voon, V. (2019). Affective modulation of the associative-limbic subthalamic nucleus : Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, 9(1), 73. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0404-y>
- Purty, A., Nestadt, G., Samuels, J. F., & Viswanath, B. (2019). Genetics of obsessive-compulsive disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(Suppl 1), S37-S42. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_518_18
- Pushkarskaya, H., & Ma, X. (2020). Not Enough : Individuals With OCD Accumulate Insufficient Amount of Evidence During Value-Based Judgments. *Biological Psychiatry*, 87(9), S316-S317. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.814>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- R Core Team. (2018). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 545-556. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
- Rappel, P., Grosberg, S., Arkadir, D., Linetsky, E., Snineh, M. A., Bick, A. S., Tamir, I., Valsky, D., Marmor, O., Foul, Y. A., Peled, O., Gilad, M., Daudi, C., Ben-Naim, S., Bergman, H., Israel, Z., & Eitan, R. (2019). Theta-alpha oscillations characterize emotional subregion in the human ventral subthalamic nucleus. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.27910>
- Rappel, P., Marmor, O., Bick, A. S., Arkadir, D., Linetsky, E., Castrioto, A., Tamir, I., Freedman, S. A., Mevorach, T., Gilad, M., Bergman, H., Israel, Z., & Eitan, R. (2018). Subthalamic theta activity: A novel human subcortical biomarker for obsessive compulsive disorder. *Translational psychiatry*, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0165-z>
- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 743-758.
- Ratcliff, R., & McKoon, G. (2008). The Diffusion Decision Model: Theory and Data for Two-Choice Decision Tasks. *Neural computation*, 20(4), 873-922. <https://doi.org/10.1162/neco.2008.12-06-420>
- Ratcliff, R., Philiastides, M. G., & Sajda, P. (2009). Quality of evidence for perceptual decision making is indexed by trial-to-trial variability of the EEG. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(16), 6539-6544. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812589106>
- Rees, G., Kreiman, G., & Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nrn783>
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., van Balkom, A. J. L. M., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1225-1236. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1225>
- Richter, P. M. A., & Ramos, R. T. (2018). Obsessive-Compulsive Disorder. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(3), BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 828-844. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000603>
- Rigoux, L. (2019). *VBA toolbox* [Logiciel]. <https://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/>
- Riva, D., Taddei, M., & Bulgheroni, S. (2018). The neuropsychology of basal ganglia. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 22(2), 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.009>
- Robert, C. P. (2007). *The Bayesian Choice*. Springer. <https://doi.org/10.1007/0-387-71599-1>
- Rosa, M., Fumagalli, M., Giannicola, G., Marceglia, S., Lucchiari, C., Servello, D., Franzini, A., Pacchetti, C., Romito, L., Albanese, A., Porta, M., Pravettoni, G., & Priori, A. (2013).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Pathological gambling in Parkinson's disease : Subthalamic oscillations during economics decisions. *Movement Disorders*, 28(12), 1644-1652. <https://doi.org/10.1002/mds.25427>
- Rosenberg, D. R., Averbach, D. H., O'Hearn, K. M., Seymour, A. B., Birmaher, B., & Sweeney, J. A. (1997). Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(9), 831-838. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830210075008>
- Rosenberg, D. R., Dick, E. L., O'Hearn, K. M., & Sweeney, J. A. (1997). Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder : An indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 22, 29-38.
- Rotge, J. Y., Aouizerate, B., Tignol, J., Bioulac, B., Burbaud, P., & Guehl, D. (2010). The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience*, 165(2), 408-417. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.043>
- Rotge, J.-Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M., Burbaud, P., & Aouizerate, B. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 65(1), 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.019>
- Rotge, J.-Y., Langbour, N., Dilharreguy, B., Bordessoulles, M., Guehl, D., Bioulac, B., Martin-Guehl, C., Jaafari, N., Aouizerate, B., Allard, M., & Burbaud, P. (2015). Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 62, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.12.010>
- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M., & Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), Article 3. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908189107>
- Rouy, M., Roger, M., Goueytes, D., Pereira, M., Roux, P., & Faivre, N. (2023). Preserved electrophysiological markers of confidence in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophrenia*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00333-4>
- Rouy, M., Saliou, P., Nalborczyk, L., Pereira, M., Roux, P., & Faivre, N. (2021). Systematic review and meta-analysis of metacognitive abilities in individuals with schizophrenia spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 126, 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.017>
- RStudio Team. (2020). *RStudio : Integrated Development for R*. RStudio [Logiciel]. PBC, Boston, MA. <http://www.rstudio.com/>.
- Rubin, J. (2013). Basal Ganglia : Overview. In D. Jaeger & R. Jung (Éds.), *Encyclopedia of Computational Neuroscience* (p. 1-6). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_760-1
- Rutiku, R., Aru, J., & Bachmann, T. (2016). General Markers of Conscious Visual Perception and Their Timing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00023>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Rutiku, R., Martin, M., Bachmann, T., & Aru, J. (2015). Does the P300 reflect conscious perception or its consequences? *Neuroscience*, 298, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.029>
- Sachdev, P. S., & Malhi, G. S. (2005). Obsessive-compulsive behaviour : A disorder of decision-making. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(9), 757-763. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01680.x>
- Salzman, C. D., & Newsome, W. T. (1994). Neural Mechanisms for Forming a Perceptual Decision. *Science*, 264(5156), 231-237. <https://doi.org/10.1126/science.8146653>
- Samuels, J., Bienvenu, O. J., Krasnow, J., Wang, Y., Grados, M. A., Cullen, B., Goes, F. S., Maher, B., Greenberg, B. D., McLaughlin, N. C., Rasmussen, S. A., Fyer, A. J., Knowles, J. A., Nestadt, P., McCracken, J. T., Piacentini, J., Geller, D., Pauls, D. L., Stewart, S. E., ... Nestadt, G. (2017). An investigation of doubt in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 75, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.03.004>
- Saraiva, L. C., Cappi, C., Simpson, H. B., Stein, D. J., Viswanath, B., van den Heuvel, O. A., Reddy, Y. J., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2020). Cutting-edge genetics in obsessive-compulsive disorder. *Faculty Reviews*, 9, 30. <https://doi.org/10.12703/r/9-30>
- Scahill, L., Riddle, M. A., McSWIGGIN-HARDIN, M., Ort, S. I., King, R. A., Goodman, W. K., Cicchetti, D., & Leckman, J. F. (1997). Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale : Reliability and Validity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(6), 844-852. <https://doi.org/10.1097/00004583-199706000-00023>
- Schönecker, T., Kupsch, A., Kühn, A. A., Schneider, G.-H., & Hoffmann, K.-T. (2009). Automated Optimization of Subcortical Cerebral MR Imaging-Atlas Coregistration for Improved Postoperative Electrode Localization in Deep Brain Stimulation. *American Journal of Neuroradiology*, 30(10), 1914-1921. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1741>
- Schuurman, R., & Chabardes, S. (2020). Surgical and Technical Aspects of Deep Brain Stimulation. In Y. Temel, A. F. G. Leentjens, R. M. A. De Bie, S. Chabardes, & A. Fasano (Éds.), *Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation* (p. 39-48). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36346-8_4
- Sergent, C., & Dehaene, S. (2004). Neural processes underlying conscious perception : Experimental findings and a global neuronal workspace framework. *Journal of Physiology-Paris*, 98(4-6), 374-384. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2005.09.006>
- Seymour, B., Barbe, M., Dayan, P., Shiner, T., Dolan, R., & Fink, G. R. (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus modulates sensitivity to decision outcome value in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep32509>
- Seymour, B., Singer, T., & Dolan, R. (2007). The neurobiology of punishment. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nrn2119>
- Sgambato-Faure, V., & Tremblay, L. (2017). Dopamine and serotonin modulation of motor and non-motor functions of the non-human primate striato-pallidal circuits in normal and pathological states. *Journal of Neural Transmission*, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1693-z>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Shavitt, R. G., de Mathis, M. A., Oki, F., Ferrao, Y. A., Fontenelle, L. F., Torres, A. R., Diniz, J. B., Costa, D. L. C., do Rosário, M. C., Hoexter, M. Q., Miguel, E. C., & Simpson, H. B. (2014). Phenomenology of OCD : Lessons from a large multicenter study and implications for ICD-11. *Journal of Psychiatric Research*, *57*, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.010>
- Shephard, E., Stern, E. R., van den Heuvel, O. A., Costa, D. L. C., Batistuzzo, M. C., Godoy, P. B. G., Lopes, A. C., Brunoni, A. R., Hoexter, M. Q., Shavitt, R. G., Reddy, Y. C. J., Lochner, C., Stein, D. J., Simpson, H. B., & Miguel, E. C. (2021). Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive–compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 1-22. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01007-8>
- Sip, K. E., Gonzalez, R., Taylor, S. F., & Stern, E. R. (2018). Increased Loss Aversion in Unmedicated Patients with Obsessive–Compulsive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 309. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00309>
- Slagter, H. A., Mazaheri, A., Reteig, L. C., Smolders, R., Figeé, M., Mantione, M., Schuurman, P. R., & Denys, D. (2017). Contributions of the Ventral Striatum to Conscious Perception : An Intracranial EEG Study of the Attentional Blink. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *37*(5), 1081-1089. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-16.2016>
- Smeding, H. M. M., Speelman, J. D., Koning-Haanstra, M., Schuurman, P. R., Nijssen, P., van Laar, T., & Schmand, B. (2006). Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease : A controlled study. *Neurology*, *66*(12), 1830-1836. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66>
- Smith, E. E., Schüller, T., Huys, D., Baldermann, J. C., Andrade, P., Allen, J. J., Visser-Vandewalle, V., Ullsperger, M., Gruendler, T. O. J., & Kuhn, J. (2020). A brief demonstration of frontostriatal connectivity in OCD patients with intracranial electrodes. *NeuroImage*, *220*, 117138. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117138>
- Smith, S. M., & Krajbich, I. (2019). Gaze Amplifies Value in Decision Making. *Psychological Science*, *30*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1177/0956797618810521>
- Smith, S. M., & Krajbich, I. (2021). Mental representations distinguish value-based decisions from perceptual decisions. *Psychonomic Bulletin & Review*, *28*(4), 1413-1422. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01911-2>
- Spotke, E. A., Volkmann, J., Lorenz, D., Krack, P., Smala, A. M., Sturm, V., Gerstner, A., Berger, K., Hellwig, D., Deuschl, G., Freund, H. J., Oertel, W. H., & Dodel, R. C. (2002). Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurology*, *249*(6), 759-766. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0711-7>
- Stanislaw, H., & Todorov, N. (1999). Calculation of signal detection theory measures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, *31*(1), 137-149. <https://doi.org/10.3758/BF03207704>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Stanton, J. D., Dye, K. M., & Johnson, M. (2019). Knowledge of Learning Makes a Difference : A Comparison of Metacognition in Introductory and Senior-Level Biology Students. *CBE Life Sciences Education*, 18(2), ar24. <https://doi.org/10.1187/cbe.18-12-0239>
- Stanton, J. D., Sebesta, A. J., & Dunlosky, J. (2021). Fostering Metacognition to Support Student Learning and Performance. *CBE Life Sciences Education*, 20(2), fe3. <https://doi.org/10.1187/cbe.20-12-0289>
- Staudt, M. D., Pouratian, N., Miller, J. P., Hamani, C., Raviv, N., McKhann, G. M., Gonzalez-Martinez, J. A., & Pilitsis, J. G. (2021). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Deep Brain Stimulations for Obsessive-Compulsive Disorder : Update of the 2014 Guidelines. *Neurosurgery*, 88(4), 710-712. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa596>
- Stein, D. J., Fineberg, N. A., Bienvenu, O. J., Denys, D., Lochner, C., Nestadt, G., Leckman, J. F., Rauch, S. L., & Phillips, K. A. (2010). Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depression and Anxiety*, 27(6), 495-506. <https://doi.org/10.1002/da.20699>
- Strom, N. I., Soda, T., Mathews, C. A., & Davis, L. K. (2021). A dimensional perspective on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Translational Psychiatry*, 11(1), 401. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01519-z>
- Summerfield, C., & Tsetsos, K. (2012). Building Bridges between Perceptual and Economic Decision-Making : Neural and Computational Mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 70. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00070>
- Swedo, S. E. (2012). From Research Subgroup to Clinical Syndrome : Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics*, 02(02). <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., Lougee, L., Dow, S., Zamkoff, J., & Dubbert, B. K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : Clinical description of the first 50 cases. *The American Journal of Psychiatry*, 155(2), 264-271. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264>
- Swierkosz-Lenart, K., Dos Santos, J. F. A., Elowe, J., Clair, A.-H., Bally, J. F., Riquier, F., Bloch, J., Draganski, B., Clerc, M.-T., Pozuelo Moyano, B., von Gunten, A., & Mallet, L. (2023). Therapies for obsessive-compulsive disorder : Current state of the art and perspectives for approaching treatment-resistant patients. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1065812. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1065812>
- Szechtman, H., Harvey, B. H., Woody, E. Z., & Hoffman, K. L. (2020). The Psychopharmacology of Obsessive-Compulsive Disorder : A Preclinical Roadmap. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 80-151. <https://doi.org/10.1124/pr.119.017772>
- Szechtman, H., Shivji, S., & Woody, E. Z. (2014). Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder : Insights from Normal Function and Neurotoxic Effects of Drugs, Infection, and Brain Injury. In R. M. Kostrzewa (Éd.), *Handbook of Neurotoxicity* (p. 2231-2253). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4_118

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Tagliabue, C. F., Veniero, D., Benwell, C. S. Y., Cecere, R., Savazzi, S., & Thut, G. (2019). The EEG signature of sensory evidence accumulation during decision formation closely tracks subjective perceptual experience. *Scientific Reports*, 9(1), 4949. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41024-4>
- Tajima, S., Drugowitsch, J., & Pouget, A. (2016). Optimal policy for value-based decision-making. *Nature Communications*, 7, 12400. <https://doi.org/10.1038/ncomms12400>
- Temel, Y., Kessels, A., Tan, S., Topdag, A., Boon, P., & Visser-Vandewalle, V. (2006). Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease : A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(5), 265-272. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.01.004>
- Temel, Y., Leentjens, A. F. G., de Bie, R. M. A., Chabardes, S., & Fasano, A. (Éds.). (2020). *Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation : An Interdisciplinary Approach*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-36346-8>
- The use of AI and AI-assisted technologies in writing for Elsevier*. (s. d.). Beta.Elsevier.Com. Consulté 12 septembre 2023, à l'adresse <https://beta.elsevier.com/about/policies-and-standards/the-use-of-generative-ai-and-ai-assisted-technologies-in-writing-for-elsevier>
- Thomas, A. W., Molter, F., Krajbich, I., Heekeren, H. R., & Mohr, P. N. C. (2019). Gaze bias differences capture individual choice behaviour. *Nature Human Behaviour*, 3(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0584-8>
- Thorsen, A. L., Hagland, P., Radua, J., Mataix-Cols, D., Kvale, G., Hansen, B., & van den Heuvel, O. A. (2018). Emotional processing in obsessive-compulsive disorder : A systematic review and meta-analysis of 25 functional neuroimaging studies. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 3(6), 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.009>
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Tan, H., Herz, D. M., Kühn, A. A., & Brown, P. (2017). Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(11), 2968-2981. <https://doi.org/10.1093/brain/awx252>
- Tom, S. M., Fox, C. R., Trepel, C., & Poldrack, R. A. (2007). The Neural Basis of Loss Aversion in Decision-Making Under Risk. *Science*, 315(5811), 515-518. <https://doi.org/10.1126/science.1134239>
- Tomiyama, H., Murayama, K., Nemoto, K., Tomita, M., Hasuzawa, S., Mizobe, T., Kato, K., Ohno, A., Tsuruta, S., Togao, O., Hiwatashi, A., & Nakao, T. (2022). Increased functional connectivity between presupplementary motor area and inferior frontal gyrus associated with the ability of motor response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Human Brain Mapping*, 43(3), 974-984. <https://doi.org/10.1002/hbm.25699>
- Tononi, G., Boly, M., Massimini, M., & Koch, C. (2016). Integrated information theory : From consciousness to its physical substrate. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(7), 450-461. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.44>
- Torres, A. R., Prince, M. J., Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T. S., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., & Singleton, N. (2006). Obsessive-compulsive disorder : Prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- of 2000. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1978-1985. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1978>
- Torres, A. R., Shavitt, R. G., Torresan, R. C., Ferrão, Y. A., Miguel, E. C., & Fontenelle, L. F. (2013). Clinical features of pure obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 54(7), 1042-1052. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.04.013>
- Trenado, C., Boschheidgen, M., N'Diaye, K., Schnitzler, A., Mallet, L., & Wojtecki, L. (2023). No effect of subthalamic deep brain stimulation on metacognition in Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26980-8>
- Triantafyllou, S., Saeb, S., Lattie, E. G., Mohr, D. C., & Kording, K. P. (2019). Relationship Between Sleep Quality and Mood : Ecological Momentary Assessment Study. *JMIR Mental Health*, 6(3), e12613. <https://doi.org/10.2196/12613>
- Twomey, D. M., Murphy, P. R., Kelly, S. P., & O'Connell, R. G. (2015). The classic P300 encodes a build-to-threshold decision variable. *European Journal of Neuroscience*, 42(1), 1636-1643. <https://doi.org/10.1111/ejn.12936>
- Tyagi, H., Apergis-Schoute, A. M., Akram, H., Foltynie, T., Limousin, P., Drummond, L. M., Fineberg, N. A., Matthews, K., Jahanshahi, M., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Zrinzo, L., Hariz, M., & Joyce, E. M. (2019a). A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder : Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biological Psychiatry*, 85(9), 726-734. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.01.017>
- Tyagi, H., Apergis-Schoute, A. M., Akram, H., Foltynie, T., Limousin, P., Drummond, L. M., Fineberg, N. A., Matthews, K., Jahanshahi, M., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Zrinzo, L., Hariz, M., & Joyce, E. M. (2019b). A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder : Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biological Psychiatry*, 85(9), 726-734. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.01.017>
- University Hospital, Grenoble. (2022). *European Study of Quality of Life in Resistant OCD Patients Treated by STN DBS Versus Best Medical Treatment* (Clinical trial registration NCT02844049). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844049](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844049)
- Usher, M., Tsetsos, K., Lagnado, D., & Yu, E. (2013). Dynamics of decision-making : From evidence accumulation to preference and belief. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2013.00758>
- Vachez, Y., Carcenac, C., Magnard, R., Kerkerian-Le Goff, L., Salin, P., Savasta, M., Carnicella, S., & Boulet, S. (2020). Subthalamic nucleus stimulation impairs motivation : Implication for apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.27953>
- Vachez, Y. M., & Creed, M. C. (2020). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Modulates Reward-Related Behavior : A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.578564>
- Vaghi, M. M., Cardinal, R. N., Apergis-Schoute, A. M., Fineberg, N. A., Sule, A., & Robbins, T. W. (2019). Action-Outcome Knowledge Dissociates From Behavior in Obsessive-Compulsive

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Disorder Following Contingency Degradation. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(2), 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.09.014>
- Vaghi, M. M., Luyckx, F., Sule, A., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & De Martino, B. (2017). Compulsivity Reveals a Novel Dissociation between Action and Confidence. *Neuron*, 96(2), 348-354.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.006>
- Vaghi, M. M., Vértes, P. E., Kitzbichler, M. G., Apergis-Schoute, A. M., van der Flier, F. E., Fineberg, N. A., Sule, A., Zaman, R., Voon, V., Kundu, P., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2017). Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biological Psychiatry*, 81(8), 708-717. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.009>
- Vallois, N. (2012). *L'émergence d'un nouveau domaine de savoir : La neuroéconomie* [Phdthesis, Université Panthéon-Sorbonne - Paris I]. <https://theses.hal.science/tel-00765033>
- Van Ameringen, M., Patterson, B., & Simpson, W. (2014). DSM-5 obsessive-compulsive and related disorders: Clinical implications of new criteria. *Depression and Anxiety*, 31(6), 487-493. <https://doi.org/10.1002/da.22259>
- van den Berg, R., Zylberberg, A., Kiani, R., Shadlen, M. N., & Wolpert, D. M. (2016). Confidence Is the Bridge between Multi-stage Decisions. *Current Biology*, 26(23), 3157-3168. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.10.021>
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Dolan, R. J., Cath, D. C., Boellaard, R., Mesina, C. T., van Balkom, A. J. L. M., van Oppen, P., Witter, M. P., Lammertsma, A. A., & van Dyck, R. (2004). Amygdala activity in obsessive-compulsive disorder with contamination fear: A study with oxygen-15 water positron emission tomography. *Psychiatry Research*, 132(3), 225-237. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.06.007>
- van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: A review. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 8(5), 450-458. <https://doi.org/10.1375/183242705774310060>
- Vattimo, E. F. Q., Barros, V. B., Requena, G., Sato, J. R., Fatori, D., Miguel, E. C., Shavitt, R. G., Hoexter, M. Q., & Batistuzzo, M. C. (2019). Caudate volume differences among treatment responders, non-responders and controls in children with obsessive-compulsive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(12), 1607-1617. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01320-w>
- Via, E., Cardoner, N., Pujol, J., Alonso, P., López-Solà, M., Real, E., Contreras-Rodríguez, O., Deus, J., Segalàs, C., Menchón, J. M., Soriano-Mas, C., & Harrison, B. J. (2014). Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 204(1), 61-68. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.123364>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Vinckier, F., Rigoux, L., Oudiette, D., & Pessiglione, M. (2018). Neuro-computational account of how mood fluctuations arise and affect decision making. *Nature Communications*, *9*(1), 1708. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03774-z>
- Visser-Vandewalle, V., Andrade, P., Mosley, P., Greenberg, B., Schuurman, R., McLaughlin, N., Voon, V., Krack, P., Foote, K., Mayberg, H., Figee, M., Kopell, B., Polosan, M., Joyce, E., Chabardes, S., Matthews, K., Baldemann, J. C., Tyagi, H., Holtzheimer, P., & Okun, M. (2022). Deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder: A crisis of access. *Nature Medicine*, 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01879-z>
- Von Neumann, J., & Morgenstern, O. (1944). *Theory of games and economic behavior* (p. xviii, 625). Princeton University Press.
- Von Siebenthal, Z., Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F., & Nguyen, D. K. (2016). Decision-making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, nsw152. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw152>
- Voon, V., Droux, F., Chabardes, S., Bougerol, T., Kohl, S., David, O., Krack, P., & Polosan, M. (2018). Dissociable Effects of Subthalamic Stimulation in Obsessive Compulsive Disorder on Risky Reward and Loss Prospects. *Neuroscience*, *382*, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.010>
- Voon, V., Droux, F., Morris, L., Chabardes, S., Bougerol, T., David, O., Krack, P., & Polosan, M. (2017). Decisional impulsivity and the associative-limbic subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Stimulation and connectivity. *Brain*, *140*(2), 442-456. <https://doi.org/10.1093/brain/aww309>
- Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J.-L., & Tröster, A. I. (2006). Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *21 Suppl 14*, S305-327. <https://doi.org/10.1002/mds.20963>
- Wang, X.-J. (2008). Decision making in recurrent neuronal circuits. *Neuron*, *60*(2), 215-234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.034>
- Ward, L. M. (2011). The thalamic dynamic core theory of conscious experience. *Consciousness and Cognition*, *20*(2), 464-486. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.01.007>
- Ward, L. M. (2013). The thalamus: Gateway to the mind. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *4*(6), 609-622. <https://doi.org/10.1002/wcs.1256>
- Weidt, S., Lutz, J., Rufer, M., Delsignore, A., Jakob, N. J., Herwig, U., & Bruhl, A. B. (2016). Common and differential alterations of general emotion processing in obsessive-compulsive and social anxiety disorder. *Psychological Medicine*, *46*(7), 1427-1436. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002998>
- Weintraub, D. B., & Zoghoul, K. A. (2013). The role of the subthalamic nucleus in cognition. *Reviews in the Neurosciences*, *24*(2). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0075>
- Wells, A. (2000). *Emotional disorders and metacognition: Innovative cognitive therapy* (p. ix, 236). John Wiley & Sons Ltd.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Wells, A., Myers, S., Simons, M., & Fisher, P. (2017). Metacognitive Model and Treatment of OCD. In J. S. Abramowitz, D. McKay, & E. A. Storch (Éds.), *The Wiley Handbook of Obsessive Compulsive Disorders* (1^{re} éd., p. 644-662). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118890233.ch36>
- Welter, M. L., Burbaud, P., Fernandez-Vidal, S., Bardinet, E., Coste, J., Pierrat, B., Borg, M., Besnard, S., Sauleau, P., Devaux, B., Pidoux, B., Chaynes, P., Montcel, S. T. eacute zenas du, Bastian, A., Langbour, N., Teillant, A., Haynes, W., Yelnik, J., Karachi, C., ... Group, for the F. lquo S. dans le T. O. C. S. rquo S. (2011). Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Translational psychiatry*, 1(5), e5-10. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.5>
- Welter, M.-L., Alves Dos Santos, J. F., Clair, A.-H., Lau, B., Diallo, H. M., Fernandez-Vidal, S., Belaid, H., Pelissolo, A., Domenech, P., Karachi, C., & Mallet, L. (2020). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic, Accumbens, or Caudate Nuclei for Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder : A Randomized Crossover Controlled Study. *Biological Psychiatry*, S0006322320317753. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.07.013>
- Wickham, H., Averick, M., Bryan, J., Chang, W., McGowan, L. D., François, R., Golemund, G., Hayes, A., Henry, L., Hester, J., Kuhn, M., Pedersen, T. L., Miller, E., Bache, S. M., Müller, K., Ooms, J., Robinson, D., Seidel, D. P., Spinu, V., ... Yutani, H. (2019). Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software*, 4(43), 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
- Widge, A. S., Zorowitz, S., Basu, I., Paulk, A. C., Cash, S. S., Eskandar, E. N., Deckersbach, T., Miller, E. K., & Dougherty, D. D. (2019). Deep brain stimulation of the internal capsule enhances human cognitive control and prefrontal cortex function. *Nature Communications*, 10(1), 1536. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09557-4>
- Williams, K. A., & Swedo, S. E. (2015). Post-infectious autoimmune disorders : Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Research*, 1617, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.071>
- Witt, K., Pulkowski, U., Herzog, J., Lorenz, D., Hamel, W., Deuschl, G., & Krack, P. (2004). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(5), 697-700. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.697>
- Wojtecki, L., Hirschmann, J., Elben, S., Boschheidgen, M., Trenado, C., Vesper, J., & Schnitzler, A. (2017). Oscillatory coupling of the subthalamic nucleus in obsessive compulsive disorder. *Brain*, 140(9), e56. <https://doi.org/10.1093/brain/awx164>
- Worbe, Y., Yelnik, J., & Lehericy, S. (2010). Basal Ganglia. In G. F. Koob, M. L. Moal, & R. F. Thompson (Éds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (p. 118-126). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00170-6>
- Worley, P. (2018). Plato, metacognition and philosophy in schools. *Journal of Philosophy in Schools*, 5. <https://doi.org/10.21913/JPS.v5i1.1486>

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans les TOC

Références

- Yang, W., Tang, Z., Wang, X., Ma, X., Cheng, Y., Wang, B., Sun, P., Tang, W., Luo, J., Wang, C., Li, P., Xu, G., Yan, J., Brakoulias, V., & Wang, Z. (2021). The cost of obsessive-compulsive disorder (OCD) in China : A multi-center cross-sectional survey based on hospitals. *General Psychiatry*, *34*, e100632. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100632>
- Zacharopoulos, G., Hertz, U., Kanai, R., & Bahrami, B. (2022). The effect of feedback valence and source on perception and metacognition : An fMRI investigation. *Cognitive Neuroscience*, *13*(1), 38-46. <https://doi.org/10.1080/17588928.2020.1828323>
- Zaehle, T., Wagenbreth, C., Voges, J., Heinze, H.-J., & Galazky, I. (2017). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on perceptual decision making. *Neuroscience*, *343*, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.044>
- Zavala, B. A., Jang, A. I., & Zaghoul, K. A. (2017). Human subthalamic nucleus activity during non-motor decision making. *eLife*, *6*, e31007. <https://doi.org/10.7554/eLife.31007>
- Zénon, A., Duclos, Y., Carron, R., Witjas, T., Baunez, C., Régis, J., Azulay, J.-P., Brown, P., & Eusebio, A. (2016). The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain*, *139*(6), 1830-1843. <https://doi.org/10.1093/brain/aww075>
- Zwosta, K., Ruge, H., Goschke, T., & Wolfensteller, U. (2018). Habit strength is predicted by activity dynamics in goal-directed brain systems during training. *NeuroImage*, *165*, 125-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.062>

Annexes

13 LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Exemples de tâches de catégorisation visuelle fréquemment utilisées	17
Figure 2 - Modèles à accumulation d'évidence dans un choix forcé à deux alternatives.	20
Figure 3 - La positivité centro-pariétale.	22
Figure 4 – Modèle de Rangel & al. : processus computationnels élémentaires impliqués dans la prise de décision.	26
Figure 5 - Les différents systèmes d'évaluation de la valeur.	27
Figure 6 – Modèle SDT et accumulation d'évidence dans la prise de décision basée sur la valeur.	29
Figure 7 - Schéma illustrant les structures clefs et les voies du circuit de la récompense.....	32
Figure 8 – Modélisation de la confiance dans un modèle d'accumulation d'évidence de type course.	36
Figure 9 - Modélisation de la confiance dans un modèle à accumulation d'évidence à un seul accumulateur.	37
Figure 10 – Le modèle métacognitif du TOC.....	48
Figure 11 - Modèle cognitif du TOC.....	50
Figure 12 - Synopsis récapitulatif des particularités neuroanatomiques et fonctionnelles des patients atteints de TOC.	52
Figure 13 - Localisation anatomique des structures sous-corticales d'intérêt.....	58
Figure 14 - Les circuits cortico-thalamo-sous-corticaux.....	59
Figure 15 - Localisation, connexions et territoires du noyau sous-thalamique.	61
Figure 16 - Changements de potentiels de champs locaux dans le NST induits par la stimulation.	63
Figure 17 – Effet de silenciation du potentiel d'action des neurones.....	63
Figure 18 - Effets de réseau de la stimulation cérébrale profonde du NST.	64
Figure 19 - Effets de la stimulation du NST dans la maladie de Parkinson.	65
Figure 20 – Localisation des électrodes et des contacts chez un patient TOC traité par stimulation du NST.....	66
Figure 21 - Mise en oeuvre de la stimulation cérébrale profonde.	69
Figure 22 - Hypothèses théoriques de la présente recherche.....	78
Figure 23 - Synopsis des contributions expérimentales et des données collectées.....	80
Figure 24 - Experimental paradigm	86
Figure 25 – (A) Detection and confidence reports with (B) evoked potentials on the cluster of interest for HIT stimuli – Participants with OCD and control participants.	92
Figure 26 - Localisation of the electrodes and contacts (n=11) in the STN.	93
Figure 27 – (A) Detection reports with (B) evoked potentials on the cluster of interest - Participants with OCD and control participants.	101

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Figure 28 - Participants with OCD off-stimulation compared to on-stimulation, behavior and ERP.	105
Figure 29 - Multi-attribute task and procedure.	114
Figure 30 - Choice behavior analysis	117
Figure 31 - Confidence reports analysis.....	118
Figure 32 – Anatomical reconstruction of STN recording sites (n=54 STN sites).....	119
Figure 33 - Theta oscillations associated with choice stimulus and choice response.....	121
Figure 34 - Intracerebral activity associated with feedback, mood stimulus and mood response	122
Figure 35 - Multi-attribute task and procedure.	135
Figure 36 - Experimental setting for on-off stimulation recordings.....	136
Figure 37 - Localisation of the electrodes and contacts (n=12) in the STN.	140
Figure 38 - Regression coefficient of p(accept) on gain, loss, difficulty in agentivity condition, comparing groups.....	141
Figure 39 – Mean probability of acceptance, and on-off difference in the probability of acceptance.	142
Figure 40 - Choice model parameters kG, kL, KT and sigma for control participants and participants with OCD on and off-stimulation.	143
Figure 41 - Regression coefficient of confidence on gain, loss, difficulty in agentivity condition, comparing groups.....	145
Figure 42 – Confidence report plots in participants with OCD on- and off-DBS.	146
Figure 43 – Mean mood reports in various conditions.	148
Figure 44 - Mean probability of success in the cognitive challenge.....	157
Figure 45 - Mean probability of success per block in chronological order	158
Figure 46 - Mean feedback, accounting for both choice stake (gain and loss) and the choice (accept or reject).....	159
Figure 47 - Rappel des études et données collectées.....	164
Figure 48 – Résultats principaux et études associées.	165
Figure 49 - Faisceaux de fibres prédictives de l'effet clinique de la SCP du NST dans différentes pathologies et zones de projections corticales.	169
Figure 50 - Electrodes et volume de tissu activé.	193
Figure 51 - Perceptual detection and confidence report task (a) and electrode localization (b)...	245
Figure 52 - Beta bursts characteristics.....	247
Figure 53 - Mean probability of detection according to stimulus intensity and confidence level.	248
Figure 54 - Time-Frequency analysis after presentation of the stimulus: HIT-MISS contrast.	249
Figure 55 - Beta bursts activity as a function of confidence and detection.....	249
Figure 56 - Beta bursts interpretation as a decision variable: observed vs. expected based on Pereira & al. 2021.....	251
Figure 57 - Modèle cognitif du TOC.....	259
Figure 58 - Synopsis récapitulatif des particularités neuroanatomiques et fonctionnelles des patients atteints de TOC.	264

14 LISTE DES TABLEAUX

Table 1 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD.....	90
Table 2 - Clinical characteristics of our sample of participants with OCD.....	93
Table 3 - Detailed clinical information for participants with OCD for behavior and EEG recordings.	98
Table 4 - Table of control participants for behavior and EEG recordings.....	99
Table 5 - EEG preprocessing parameters - Participants with OCD.....	100
Table 6 - EEG preprocessing parameters - Control participants	101
Table 7 - Results of the Bayesian behavioral model of detection comparing participants with OCD to control participants.....	102
Table 8 - Electrodes responsive to each parameter of the detection model when comparing participants with OCD off-stimulation and control participants.....	102
Table 9 – Results of the Bayesian EEG model of detection comparing participants with OCD to control participants.	103
Table 10 - Detailed results of the Bayesian behavioral model of confidence comparing participants with OCD to control participants.....	103
Table 11 - Electrodes responsive to each parameter of the confidence in detection model when comparing participants with OCD off-stimulation and control participants.....	104
Table 12 - Results of the Bayesian EEG model of confidence comparing participants with OCD to control participants.....	104
Table 13 – Detailed results of the Bayesian behavioral model of detection comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.....	105
Table 14 - Electrodes responsive to each parameter of the detection model when comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation.	106
Table 15 – Results of the Bayesian EEG model of detection comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.....	106
Table 16 – Detailed results of the Bayesian model of confidence in detection reports comparing participants with OCD on-stimulation to off-stimulation.	107
Table 17 - Electrodes responsive to each parameter of the confidence model when comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation	107
Table 18 - Results of the Bayesian EEG model of confidence comparing participants with OCD off-stimulation to on-stimulation.....	108
Table 19 – Table of participants with OCD for LFP recordings.....	126
Table 20 – Localization of the electrodes reacting to each of the choice attributes.	129
Table 21 - Localization of the electrodes reacting to the mood stimulus, mood report, and choice feedback.....	129
Table 22 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD.....	139
Table 23 - Clinical characteristics of our sample of participants with OCD.....	139
Table 24 - Control participants.	152
Table 25 – Participants with OCD clinical data.....	153
Table 26 – kG Choice model parameter ANOVA	156
Table 27 - kL Choice model parameter ANOVA and post-hoc tests.....	156

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Table 28 - kT Choice model parameter ANOVA and post-hoc tests.....	157
Table 29 – Sigma choice model parameter ANOVA.	157
Table 30 - ANOVA performance ~ group	158
Table 31 - Paired t-tests feedback ~ agentivity in each group.....	159
Table 32 - ANOVA mean feedback ~ group	159
Table 33 - Linear mixed-effect model confidence – Fixed effects.	160
Table 34 - Linear mixed-effect model confidence – Post-hoc tests for significant fixed effects.	162
Table 35 - Mood ~ group * choice * success ANOVA	162
Table 36 - Post-hoc tests mood ~ group * choice * success ost-hoc tests.....	163
Table 37 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD for LFP recordings.....	244
Table 38 – Table of participants with OCD for LFP recordings.....	251
Table 39 - Table of control participants.	252

15 LISTE DES EQUATIONS

Eq. 1 – Model A – Behavior detection bayesian model	87
Eq. 2 - Model B – Behavior confidence bayesian model	87
Eq. 3 - Model C – EEG detection fequentist model	88
Eq. 4 - Model D – EEG confidence fequentist model	88
Eq. 5 - Model E – EEG detection bayesian model.....	88
Eq. 6 - Model F – EEG confidence bayesian model.....	88
Eq. 7 – Choice logistic regression on gain, loss and difficulty	114
Eq. 8 – Confidence linear regression on gain, loss and difficulty	115
Eq. 9 – Mood linear regression on gain, loss and difficulty.....	115
Eq. 10 – Choice logistic regression on gain, loss and difficulty	136
Eq. 11 – Confidence linear regression on gain, loss and difficulty	136
Eq. 12 – Mood linear regression on gain, loss and difficulty.....	136
Eq. 13 - ANOVA for groups performance.....	136
Eq. 14 - Linear mixed effects model of confidence.....	137
Eq. 15 - ANOVA for mood reports analysis.....	137
Eq. 16 - Probability of accepting a choice as a function of subjective utility.....	137
Eq. 17 - Subjective utility as a function of gain and loss prospectives.....	137
Eq. 18 - Subjective probability of success as a function of the target's size.....	138
Eq. 19 - Choice parameter ANOVA.....	138
Eq. 20 – Model A – Behavior detection bayesian model.....	246
Eq. 21 - Model B – Behavior confidence bayesian model.....	246

ETUDE 1 – DECISION PERCEPTUELLE – POTENTIELS DE CHAMPS LOCAUX DU NST

Titre (traduction) : Les rafales d'activité bêta du noyau sous-thalamique sont corrélées aux rapports de détection perceptuelle et aux jugements de confiance.

Résumé (traduction) :

Pouvons-nous trouver des corrélats neuronaux de la conscience perceptuelle (NCC) au niveau sous-cortical ? Pour des raisons pratiques, la plupart des études sur le NCC se concentrent sur le niveau cortical. Cependant, des études récentes suggèrent un rôle des ganglions de la base dans la formation de l'expérience consciente. Dans cette étude, nous avons saisi l'opportunité offerte par la thérapie de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) pour les Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) afin d'étudier l'activité oscillatoire du territoire cognitif-limbique du noyau sous-thalamique (STN). Nous avons opérationnalisé la conscience à travers les rapports perceptuels et les évaluations de confiance associées. Nous avons recueilli des rapports comportementaux et des potentiels de champ local (PCL) au cours d'une tâche de détection de visage près du seuil perceptuel. Les participants comprenaient 10 patients atteints de TOC sévères et résistants après avoir été implantés avec des électrodes de SCP dans la partie antéromédiale du STN, ainsi que 18 sujets témoins en bonne santé. Nous montrons que les rapports de détection et les jugements de confiance sont liés à l'activité de la bande bêta dans le STN. Il s'agit de la première étude mettant en évidence la présence de NCC dans le noyau sous-thalamique.

Contributions personnelles à l'étude :

- recrutement des sujets sains ;
- rédaction du dossier éthique pour les sujets sains, soumis à validation CERGA ;
- collecte des données LFP et comportement pour les participants contrôle et avec OCD ;
- suivi de la conformité éthique pour les patients et participation aux réunions de monitoring selon le CPP ;
- script d'analyse comportementale ;
- interprétation des résultats ;
- rédaction de l'article.

Statut : en préparation. Le document présenté ici est un document de travail, sa forme est donc incomplète et les résultats sont susceptibles d'être amendé à la suite de l'approfondissement des analyses.

16 INTERMITTENT BETA BURSTS IN THE STN ARE MODULATED BY STIMULUS DETECTION AND ASSOCIATED CONFIDENCE

Authors: Michael Pereira¹, Audrey Kist^{1,2}, Maëva Laquitaine², Stephan Chabardès^{2, 3, 4}, Julien Bastin², Mircea Polosan^{*2,5}, Nathan Faivre^{*1}

** contributed equally.*

Affiliations:

¹ Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, Clinatec, 38000, Grenoble, France

⁴ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, Department of Neurosurgery, 38000, Grenoble, France

⁵ Department of Psychiatry, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

Keywords: local field potentials; obsessive compulsive disorder; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; perceptual decision; perceptual consciousness; metacognition; confidence.

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; EEG = electroencephalography; STN = subthalamic nucleus; OCD = obsessive compulsive disorder; NCC = neural correlates of consciousness.

16.1 ABSTRACT

Can we find neural correlates of perceptual consciousness (NCC) at the subcortical level? For practical reasons, most of the NCC studies document the cortical level. However, recent studies point toward a role of the basal ganglia in the formation of conscious experience. Here, we took the opportunity offered by Deep Brain Stimulation (DBS) therapy for Obsessive Compulsive Disorders (OCD) to study the oscillatory activity of the cognitive-limbic territory of the subthalamic nucleus (STN). We operationalized consciousness as perceptual reports and associated confidence ratings. We collected behavioral reports and local field potentials (LFP) during a face detection task around perceptual threshold. Participants included 10 patients with severe, resistant OCD after they were implanted with DBS electrodes in the anteromedial STN, and 18 healthy control subjects. We show that detection reports and confidence judgements are related to the β band activity in the STN. This is the first study showing the presence of NCC in the subthalamic nucleus.

16.2 INTRODUCTION

Can we find neural correlates of consciousness in the basal ganglia? Perceptual consciousness can be defined as the subjective experience associated with a sensory event, “what it like like” to feel, think, dream or act in the world (Chalmers, 1995; Dennett, 2001; Tononi et al., 2016), and the neural correlates of consciousness (NCC) are defined as the minimal brain activity sufficient for a

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

conscious experience to happen. One way to perform NCC research is to consider that a person can report their perceptual experience only if they are somewhat conscious of it (C. Koch et al., 2016), and consequently to study the brain activity during perceptual reports. These perceptual reports can be self-evaluated through a perceptual monitoring process, defined as the capacity to introspect and reflect upon the subjective experience associated with a sensory event (Flavell, 1979b; Koriat, 2007) to give, for example, a judgement of confidence.

For practical reasons, most of the studies about NCC are focused at the cortical level. However, some evidence points toward a role of the basal ganglia as well. The thalamus has been proposed to be a central gate for the formation of conscious experience (Aru et al., 2020; Ward, 2011, 2013). Evidence collected in epileptic patients show the existence of a thalamic awareness potential corresponding to conscious experience even in no-report paradigms (Kronemer et al., 2022). Conscious perception is also reflected in the ventral striatum activity (Slagter et al., 2017) and other subcortical regions (Levinson et al., 2021). Correlates of vibrotactile detection has also been decoded in the activity of single neurons of the thalamus and STN (Pereira et al., 2023). Here we take the opportunity of a clinical trial of Deep Brain Stimulation (DBS) of the STN in Obsessive Compulsive Disorder (OCD) to investigate further the role of the cognitive and limbic territories of the STN in perceptual and confidence reports.

Deep Brain Stimulation is an invasive electrostimulation therapy aiming at alleviating symptoms of neurological or psychiatric disorders. It consists in inserting electrodes thanks to a stereotactic procedure to apply a chronic high frequency current to stimulate a subcortical target and its network. Common DBS targets for the treatment of OCD include striatal structures, such as the globus pallidus or the internal capsule, as well as the subthalamic nucleus (Visser-Vandewalle et al., 2022). DBS implantation surgery gives a unique opportunity to access direct human recordings of the stimulation target during the postoperative hospital stay, when the electrodes leads are still externalized. DBS of the motor territory of the STN is a well-established treatment for Parkinson's disease (e. g. Deuschl et al., 2006; Spottke et al., 2002) and as a consequence, the motor role of the dorsal territory is well documented. However, the STN also projects to associative and limbic functional circuits, which has motivated its use as a target for DBS in the treatment of refractory OCD (Mallet et al., 2008). Within these circuits, the STN is connected to the prefrontal cortex (Obeso et al., 2008). As it has been showed that the PFC plays a role in conscious access (Del Cul et al., 2009; Lau & Passingham, 2006), we took the opportunity offered by the clinical trial to treat OCD to record the activity of the connected amSTN during perceptual and confidence reports.

Obsessive-compulsive disorder is a psychiatric disease that is characterized by obsessions (unwanted thoughts, persistent doubts) and compulsive actions or thoughts (checking, washing, ordering, prayers), usually both (Abramowitz et al., 2009b). Doubt is identified as a key symptom of OCD, as well as to response to the cognitive-behavioral therapy (Samuels et al., 2017). A study on a subclinical population shows that compulsivity is associated with perceptual decision deficit and a reduced metacognitive ability (Hauser, Moutoussis, et al., 2017) (Hauser et al., 2017). As we can infer from checking and repetitive behavior, patients show a lower confidence in their cognitive processes, be it for perception, memory or attention (Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

In this study, we investigated perceptual NCC by recording the amSTN activity of participants with resistant OCD during perceptual and confidence reports. We asked participants to detect faces that are hidden in a stream of visual noise, at various intensity levels, and to report their confidence in their answer. We showed that detection and confidence reports are related to alpha and bêta bands activity. More specifically, detection and confidence reports have an interaction effect on the beta bursts activity.

16.3 MATERIALS AND METHODS

16.3.1 PARTICIPANTS

We recruited 8 individuals who met DSM-IV criteria for severe, disabling OCD (mean Y-BOCS score before surgery = 32.9 ± 1.4 95% CI, mean disease duration before surgery 20.3 years ± 2.0) and agreed to participate in a clinical trial on DBS at the Grenoble Alps University Hospital (NCT 02844049). The present work is independent of the clinical trial, and none of its pre-specified primary outcomes is mentioned in the present manuscript. As part of the clinical trial, participants were implanted with bilateral 8-lead directional electrodes (Boston Scientific, Marlborough, USA) in the anteromedial part of the STN. The research protocol was approved by the Ethics Committee CPP Sud-Est V (protocol N° ID/RCB: 2011-A00083-38) and all participants provided written informed consent prior to the study. The sample size was based on the available cohort of patients with OCD in the STN DBS clinical trial at Grenoble University Hospital. We also recruited 19 healthy control participants who reported having no current nor past psychiatric or neurological condition. They received 20 € as compensation for their time. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Grenoble Alpes University (CER Grenoble Alpes - Avis-2019-11-05-4). One control participant was excluded because of a technical problem. After exclusion, behavioral analyses were conducted on 8 participants with OCD (6 female; average age = 35.6 ± 12.4 years, see SI Table 38 for details), and 18 healthy controls (13 female subjects; average age = 45.5 ± 11.7 , see SI Table 39)¹⁴. Table 37 provides participants' demographic information and clinical scores.

	Participants with OCD M \pm 95% CI (n=8)	Control participants M \pm 95% CI (n=18)	t-statistic	p-value	BF
Age	35.6 \pm 12.4 years	45.5 \pm 11.7 years	-2.1651	0.047	1.69 inconclusive
Education	15.8 \pm 2.3 years	16 \pm 2.4 years	-0.28	0.78	0.39 inconclusive

Table 37 - Clinical and neuropsychological characteristics of control participants and patients with OCD for LFP recordings.

CI = 95% confidence interval, yr = year, M = mean, BF = Bayes Factor. A p-value ≤ 0.05 is considered significant. Bayes Factor > 3 (resp. < 0.33) indicates moderate evidence for H1 (resp. for H0).

16.3.2 TASK AND PROCEDURE¹⁵

Participants were asked to detect faces hidden in phase-scrambled visual noise frames presented every 200 ms. Every trial started with a fixation cross presented for a random time ranging from 0.25 to 0.75 s. Then masks were presented every 200 ms for 4 seconds with a face presented for 200 ms between 0.5 s and 3.5 after the offset of the fixation cross. Faces were presented at 6

¹⁴ Les participants contrôles à cette tâche sont les mêmes que pour l'article précédent, utilisant la même tâche en EEG. Voir § 6.3.1 et SI Table 4.

¹⁵ Tâche identique à celle de l'article précédent, voir § 0. La procédure est identique uniquement pour les participants contrôles.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

intensities corresponding to 0%, 50%, 75%, 100%, 125% and 150% of their perceptual threshold estimated with an adaptive staircase procedure (see below). Trials with 0% intensity were catch trials with no face. After a random delay (0.25 to 0.75 s), participants were prompted to respond whether they saw zero, one or more than one face by pressing keys on the numerical pad of the laptop keyboard. Next, participants provided their 3-level confidence in their response (unsure, somewhat sure, very sure), using three other keys from the keyboard.

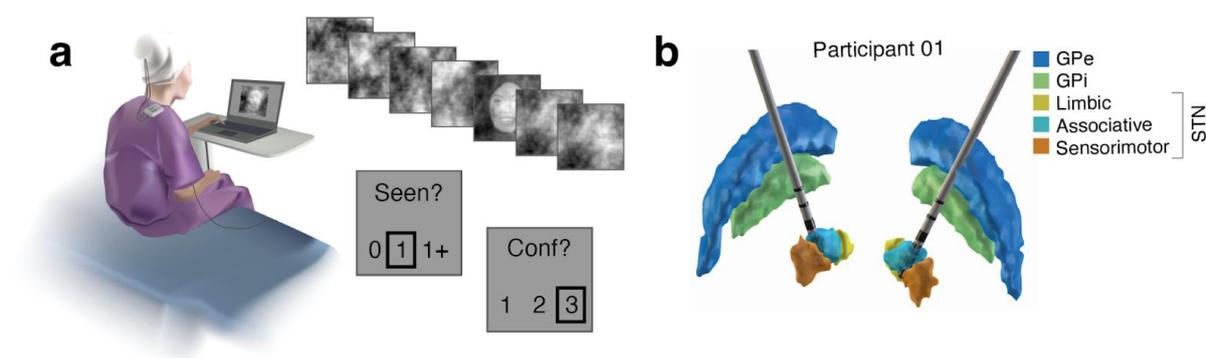


Figure 51 - Perceptual detection and confidence report task (a) and electrode localization (b).

One day prior to surgery, participants with OCD were introduced to the task and performed one block of the one-up / one-down staircase procedure to find the stimulus intensity for which they had a 50% detection rate. Then, they performed two blocks of the main task with 6 intensities. This pre-operative session allowed us to train participants and compare behavioral performances pre- and post-surgery. Post-operative sessions were performed between 2 and 4 days after surgery and consisted of one block of staircase procedure followed by 6-8 30-trial blocks of the main experiment while recording local field potentials from the subthalamic nucleus. Participants with OCD also underwent an anatomical MRI two days prior to the implantation, and a post-operative CT scan 2 days after the operation, which allowed the reconstruction of the implantation sites. Control participants were recorded during a single day, with one staircase block, then five to seven task blocks.

16.3.3 BEHAVIORAL ANALYSIS¹⁶

We analyzed detection and confidence reports as a function of stimulus intensity and group (controls, with OCD) using Bayesian mixed-effects regressions. All analyses were performed using R version 4.0.3 (R Core Team, 2018) and RStudio 2022.02.3+492 (RStudio Team, 2020), including the tidyverse (Wickham et al., 2019), brms (Bürkner, 2017) and sjplot packages (Lüdtke, s. d.). Trials in which participants reported seeing more than 1 face and trials with reaction times slower than 10 s on the detection or confidence report were excluded. Detection reports (yes/no) were analyzed with a Bayesian mixed-effects binomial regression with group, stimulus intensity in percentage of the detection threshold (0, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.50), and stimulus onset (0.5 to 3.5 s) as fixed effects. The model contained a random intercept for participants and for experimental

¹⁶ Même analyse, mêmes priors et modèles que pour l'article précédent, voir § 6.3.3.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

blocks nested within each participant. It also included random slopes for groups and stimulus intensity, as defined with the following model formula:

Eq. 20 – Model A – Behavior detection bayesian model

$$\text{detection} \sim \text{group} * \text{intensity} + \text{onset} + (\text{group} + \text{intensity} \mid \text{participant/block})$$

We specified priors for fixed effects as follows:

- As we expected a strong positive effect of the stimulus intensity, we set a mildly informative prior with a normal distribution of mean = 3 and standard deviation = 2: $N(3, 2)$.
- As we expected control participants to have a lower detection threshold than participants with OCD off-stimulation, and patients off-stimulation to have a lower detection threshold than patients on-stimulation, we set a mildly informative prior $N(1, 2)$ for the main effect of the group. We also expected a possible interaction between intensity and group, and accordingly set a prior $N(1, 2)$.
- As we expected no other main or interaction effect, we set zero-centered priors $N(0, 2)$ for other fixed-effects. All other priors followed the default option in the brms package.

Confidence was analyzed with a Bayesian mixed-effects ordinal regression with group, stimulus intensity, detection answer (yes/no) and stimulus onset as fixed effects. The model contained a random intercept for participants and blocks nested within participants. It also included random slopes for group, stimulus intensity, and detection report, as defined with the following model formula:

Eq. 21 - Model B – Behavior confidence bayesian model

$$\text{confidence} \sim \text{group} * \text{intensity} * \text{detection} + \text{onset} + (\text{group} + \text{intensity} + \text{detection} \mid \text{participant/block})$$

We used a $N(3, 2)$ prior for the effect of detection, a mildly informative prior $N(1, 2)$ for the main and interaction effects of the group. All other priors followed the default option in the brms package.

16.3.4 LFP RECORDING AND PREPROCESSING

(to be updated)

We recorded the first 4 participants with a Micromed amplifier and the last 4 participants with a TMSi SAGA 32+ amplifier. For all participants, local field potentials were sampled at 4096 Hz. We first re-referenced electrophysiological signals using bipolar derivations. We applied a 1 Hz high-pass filter and three notch filters to remove line noise from 40 to 60 Hz and its harmonics at 98 to 102 Hz and 148 to 152 Hz. The signal was then epoched into either cue-locked trials ranging from -1.5 s to 8.5 s after the onset of each trial (offset of the fixation cross), or stimulus-locked trials ranging from -3 s to 4 s after the onset of a face. We then manually inspected each trial to remove trials with movement artifacts. Time-frequency analysis was performed with complex 5-cycles Morlet wavelets from 1 Hz to 45 Hz with steps of 0.5 Hz and a time resolution of 10 ms (100 Hz).

To disentangle beta oscillatory activity from 1/f broadband activity, we modelled the power spectrum with a 7-parameter model accounting for the rotational, offset, decay and linear

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

component of the $1/f$ component plus a bell-shaped component with a frequency ranging from 10 to 45 Hz. Finally, beta bursts were defined using a 75% percentile threshold on beta power (defined based on wavelet time-frequency decomposition) and excluding bursts of less than two oscillations as is common practice to detect beta bursts in the subthalamic nucleus for Parkinson's disease (Tinkhauser et al., 2017).

16.3.5 LFP ANALYSIS

(to be updated)

In this study, we focused specifically on beta activity bursts, as the power of the beta band is primarily explained by the presence of brief bursts (Feingold et al., 2015). Indeed, closed-loop stimulation of the NST in patients with PD can be guided by beta bursts (Tinkhauser et al., 2017). Furthermore, NST activity in patients with OCD, as measured by neuronal recordings, is characterized by burst hyperactivity, with an average intra-burst frequency, however, around 53 Hz (M. L. Welter et al., 2011). In our analysis, we characterized bursts by their maximum amplitude, latency after stimulus presentation, and duration.

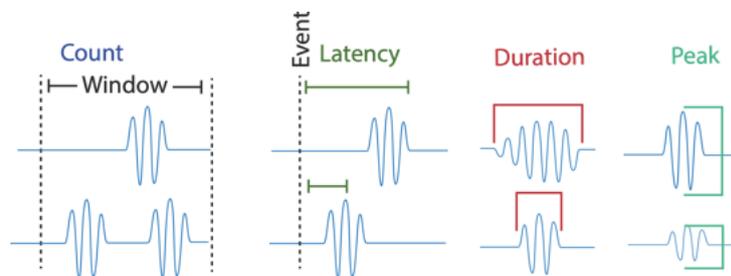


Figure 52 - Beta bursts characteristics.

We ensured that a possible lack of independence between individual bipolar channels in single individuals did not increase type I errors, by performing non-parametric permutation tests for all our conclusions.

16.3.6 ANATOMICAL LOCALIZATION

The anatomical location of deep brain stimulation electrodes was reconstructed using the Lead-DBS toolbox (A. Horn & Kühn, 2015) by coregistering a pre-operative MRI scan and a post-operative CT scan, normalizing to a common template using Advanced Normalization Tools (B. Avants et al., 2008) and correcting for brainshift using a coarse mask (Schönecker et al., 2009). Electrode trajectories were then automatically reconstructed using the refined TRAC/CORE algorithm (A. Horn & Kühn, 2015). Finally, we used the DISTAL subcortical atlas (Ewert et al., 2018).

16.3.7 BAYESIAN COMPUTATION PARAMETERS AND INTERPRETATION

(to be updated)

All Bayesian models were created in Stan computational framework (<http://mc-stan.org/>) accessed with the brms package, based on four chains of 4000 iterations including 1000 warmup samples for each chain. All \hat{r} values were checked to be equal to 1, indicating convergence of the

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

models. Bayes factors were computed using the Savage Dickey method. We interpreted a Bayes factor (BF) > 3 as providing moderate evidence in favor of the tested hypothesis, and a Bayes Factor < 0.3 in favor of the null hypothesis. Intermediate ratio values between 0.3 and 3 were considered inconclusive.

16.4 PRELIMINARY RESULTS

16.4.1 DETECTION PRESERVED, BUT LOWER METACOGNITIVE PERFORMANCE IN PARTICIPANTS WITH OCD

We characterized stimulus detectability in individuals with OCD and control participants using a Bayesian mixed-effects logistic regression (see methods). We found that stimulus detectability increased with stimulus intensity (main effect: 6.69 [5.71 7.64], BF > 8000) with no evidence for a difference between groups (interaction: -0.89 [-2.41 0.62]; BF = 0.85). In addition, a similar false-alarm rate was observed among patients (7.73% [2.94 12.5]) and controls (13.9% [2.99 24.8]; wilcoxon rank sum test: $W = 51.5$, $p = 0.26$). However, a Bayesian mixed-effects ordinal regression on confidence revealed an interaction between stimulus intensity, detection, and group (Estimate: -1.71 [-2.49 -0.91], BF₁₀ > 8000), indicating that confidence tracked less the intensity of detected stimuli in patients than in controls (Figure 53). Together, these results reflect preserved perceptual processes but decreased metacognitive performance among individuals with OCD.

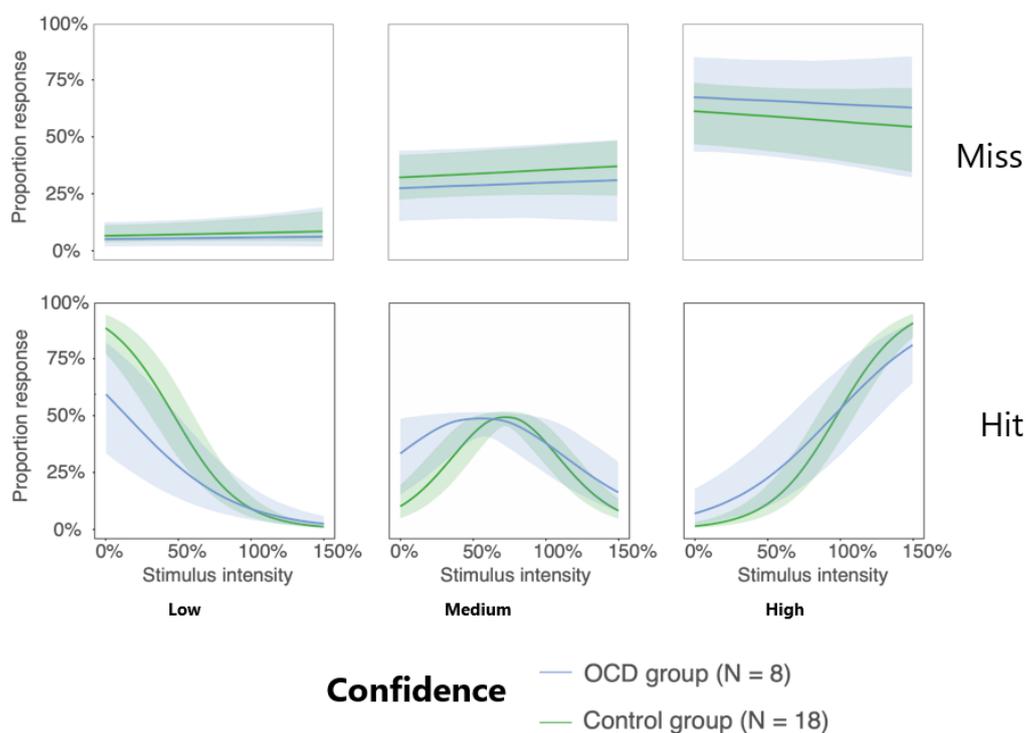


Figure 53 - Mean probability of detection according to stimulus intensity and confidence level.

Participants with OCD are in blue, control participants are in green. Top: the stimulus has been missed. Bottom: stimulus is seen.

16.4.2 ALPHA AND BETA OSCILLATIONS ARE RELATED TO DETECTION AND CONFIDENCE, BUT NOT STIMULUS INTENSITY

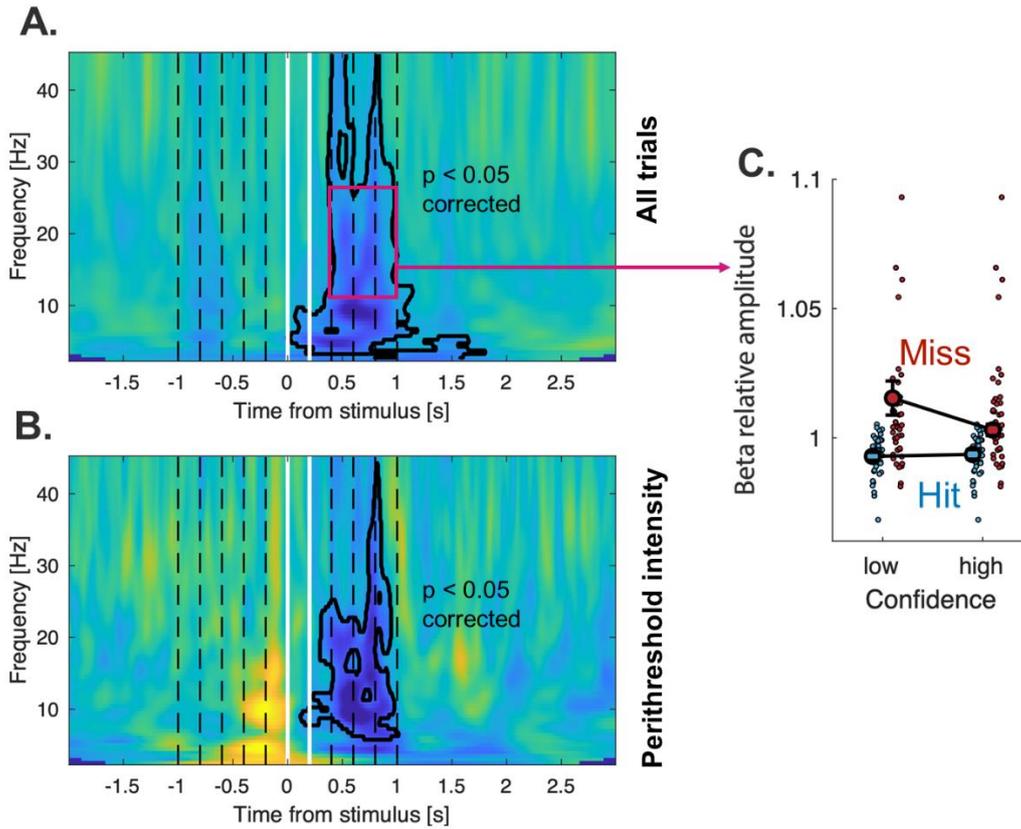


Figure 54 - Time-Frequency analysis after presentation of the stimulus: HIT-MISS contrast.

A. All trials, with all stimulus intensity levels. **B.** Trials at 100% of detection threshold only. **C.** Beta power relative amplitude as a function of detection response and confidence, for all trials.

16.4.3 BETA MODULATION IS MEDIATED BY CHANGES IN BETA BURSTS

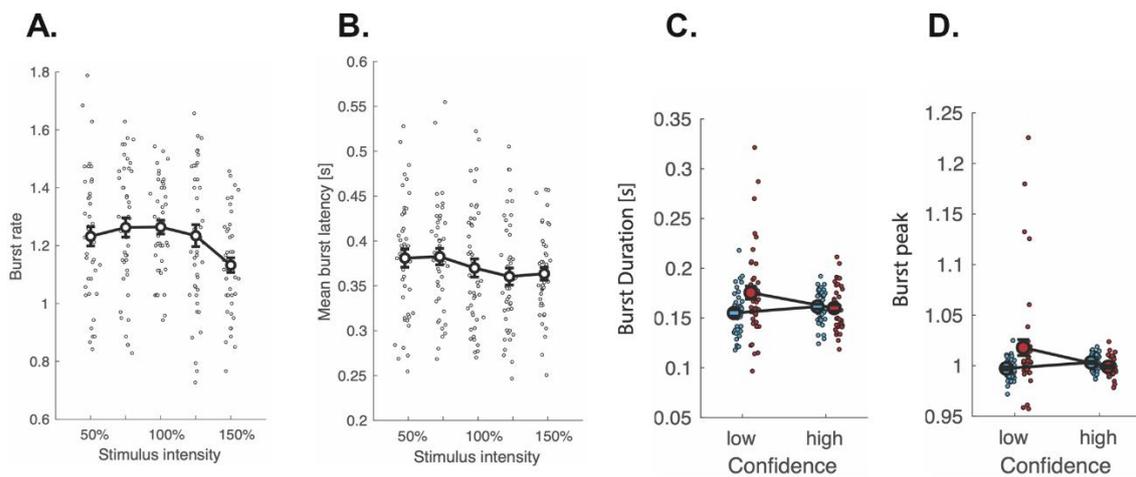


Figure 55 - Beta bursts activity as a function of confidence and detection.

A. Burst count. There is an effect of intensity on the burst rate. **B.** Peak amplitude. Peak amplitude remains stable (no effect is seen). **C.** Burst duration. There is an interaction between response and confidence on burst duration. **D.** Burst latency. There is an interaction between response and confidence on burst latency.

16.5 ELEMENTS OF DISCUSSION

(to be updated)

Few studies have focused on characterizing beta activity in the STN, which is primarily accessible in patients with PD undergoing deep brain stimulation therapy in executive processes. Indeed, beta activity recorded in participants with PD is characteristic of the disease: this activity can be used to trigger closed-loop STN stimulation to treat this disorder (e.g. Little et al., 2013). Interpreting beta activity in patients with PD is therefore less readily generalizable than in patients with OCD. The results obtained here from patients with OCD are all the more interesting. In fact, low-beta activity (12-20 Hz) is significantly lower in patients with OCD than in patients with PD (M. L. Welter et al., 2011). However, it is important to qualify this result because, on the other hand, elevated 6.5-8 Hz activity at rest is a characteristic of OCD patients compared to PD patients, both in the dorsal and, more pronouncedly, in the ventromedial territory médial (Rappel et al., 2018). However, this activity does not appear to be related to the intensity of symptoms.

In the study by Herz and colleagues, which involves a perceptual discrimination task of the RDK type under different vigilance conditions, the increase in STN oscillatory activity predicts a high detection threshold when the participant exhibits high vigilance, whereas it predicts a reduced decision threshold during low vigilance (Herz et al., 2016). Thus, the oscillations do not directly reflect the intensity of a stimulus but are related to the decision threshold. It is possible that in the case of detection, the STN plays a similar role as a decision modulator: higher activity would rather correspond to an inhibition of the positive detection response. Making a connection with our results obtained for confidence, we can observe that NST activity increases when confidence is low for undetected stimuli compared to detected stimuli, which is consistent with an inhibition of the detection response under low confidence.

Scientific literature informs us that the STN is involved in the regulation of evidence accumulation processes. It has also been proposed that confidence judgments are related to the evidence accumulation processes implemented in perceptual decision-making. More specifically, in the case of perceptual detection, confidence can be seen as the difference between the maximum accumulated information and the detection threshold (Pereira et al., 2021a). Conversely, the decision threshold is modulated by the level of confidence in previous decisions (Balsdon et al., 2020; van den Berg et al., 2016). Our results confirm that STN activity was correlated with perceptual detection reports, and show that beta bursts are modulated by confidence in interaction with detection reports. For a detected stimulus, beta amplitude is lower when confidence is low. In contrast, for an unseen stimulus, beta amplitude is higher when confidence is low. Furthermore, confidence also interacts with detection reports regarding the characteristics of beta bursts: when the stimulus is detected, the duration of beta bursts increases with confidence; conversely, when the stimulus is not detected, the duration of beta bursts decreases with increasing confidence. These results are unexpected because although STN activity reflects confidence reports, the direction of this modulation does not correspond to what would be expected if STN activity directly reflected a decision-related variable related to detection (Figure 56). Indeed, in this case, one would expect that for a detected stimulus, high confidence would be associated with an increase in beta amplitude.

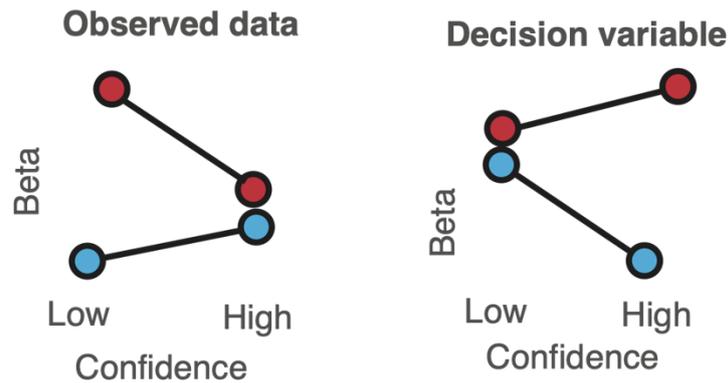


Figure 56 - Beta bursts interpretation as a decision variable: observed vs. expected based on Pereira & al. 2021

16.6 SUPPLEMENTARY INFORMATION

16.6.1 OPEN SCIENCE STATEMENTS

No hypotheses have been preregistered for this study. All analysis scripts and behavioral data will be made available upon publication of the article (<https://gitlab.com/michael.pereira/perithr-faces>). All anonymized behavioral and LFP data will be made available on the OpenNeuro platform upon publication, under BIDS format (Pernet et al., 2019). Due to anonymization concerns, anatomical data will be shared upon reasonable request.

16.6.2 PARTICIPANTS

Subject	Sex	Age	Education (years)	Disease duration before surgery (years)	Y-BOCS before surgery	OCD subtype	Treatment at recording
lfp-01	M	29	15	20	31	C	Fluoxetine, clomipramine, oxazepam, aripiprazole
lfp-02	M	45	17	29	32	W	Fluoxetine, clomipramine
lfp-03	F	56	18	20	35	W	Fluoxetine, clomipramine, halopéridol
lfp-04	F	33	15	20	37	C	Prazepam
lfp-05	F	30	12	17	36	W	Diazepam, loxapine, clomipramine, levothyroxine, pantoprazol, vortioxétine
lfp-06	F	32	17	21	31	W	Clomipramine, diazépam, fluoxétine, lamotrigine, morphine, pramipexole, nefopam, alprazolam
lfp-07	F	24	15	7	35	C/W	Topiramate, paracétamol
lfp-08	F	37	17	29	26	C/W	Fluoxetine, glycérol, clomipramine, Clorazéphate

Table 38 – Table of participants with OCD for LFP recordings.

Education level is in years. Duration of disease before surgery is in years. Disease subtypes include checking (C) and washing (W).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Subject	Sex	Age	Education (years)
ctr-01	F	29	20
ctr-02	F	46	20
ctr-03	M	30	18
ctr-04	F	29	12
ctr-05	M	53	12
ctr-06	F	24	12
ctr-07	F	59	12
ctr-08	M	52	15
ctr-09	F	33	15
ctr-10	F	35	17
ctr-11	M	57	17
ctr-12	F	48	17
ctr-13	F	53	18
ctr-14	F	61	15
ctr-15	F	48	17
ctr-16	F	51	18
ctr-17	M	32	15
ctr-18	M	46	15

Table 39 - Table of control participants.

17 EFFETS COGNITIFS DE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DANS LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS

Auteurs : Audrey Kist^{1,2}, Mircea Polosan^{2,3}

Affiliations :

¹ Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc, CNRS, LPNC, 38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, F-38000 Grenoble, France

³ Department of Psychiatry, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

17.1 ELEMENTS DE CONTEXTE : DESCRIPTION CLINIQUE, ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES

17.1.1 ASPECTS CLINIQUES

Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) se caractérise chez le patient par la présence de pensées récurrentes, intrusives et anxiogènes, qui forment les obsessions, et de comportements ou actes mentaux répétitifs irrépressibles, qui forment les compulsions. Selon le DSM-5 L'obtention du diagnostic est conditionnée à l'intensité des obsessions et à la fréquence des compulsions (*American Psychiatric Association., 2015*). Les deux induisent une souffrance majeure, nuisant gravement à la qualité de vie du patient. Elles peuvent être très chronophages, monopolisant parfois plusieurs heures par jour, ce qui constitue un handicap qui empêche le patient de mener une vie sociale ou professionnelle « normale » (*Abramowitz et al., 2009a*).

Obsessions et compulsions peuvent intervenir dans des proportions variables, avec, dans de rares cas, l'absence totale de compulsions (*Shavitt et al., 2014*). Le patient peut reconnaître ou non le caractère irrationnel des obsessions, ainsi que le caractère envahissant et nuisible des compulsions ; dans tous les cas, il se sent dans l'incapacité de les réprimer. A contrario, l'accomplissement des compulsions permet d'obtenir une disparition des obsessions et une anxiolyse temporaire, car le patient perçoit un lien de cause à effet entre les compulsions et la non réalisation des obsessions. Le soulagement obtenu renforce l'interprétation erronée de causalité, ce qui augmente la probabilité de répétition du comportement (*Flores Alves dos Santos & Mallet, 2013*). Par ailleurs, il arrive également que les compulsions soient précédées d'une expérience subjective d'incomplétude, d'un besoin « irrépressible » de nature sensorielle, et non pas de la manifestation d'une obsession spécifique identifiée comme ayant un lien de causalité (*Shavitt et al., 2014*).

Il existe une grande variété dans la typologie des obsessions et des compulsions. Les obsessions les plus courantes peuvent se regrouper de la façon suivante (*Abramowitz et al., 2009a; Rasmussen & Eisen, 1992; Richter & Ramos, 2018*) :

- Contamination, peurs somatiques : peur des germes, dégoût de la maladie ou des déchets corporels, peur d'avoir une maladie grave sans raison objectivement identifiable,

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

- Obsession spatiale, ordre, symétrie, disposition arbitraire des objets
- Pensées agressives : avoir peur de faire du mal à autrui, d'être directement ou indirectement responsable d'une situation tel qu'un incendie ou une effraction
- Pensées tabous liées aux représentations sexuelles ou à la religion.

De la même façon, les compulsions peuvent être classifiées selon leur nature. On retrouve souvent les compulsions suivantes :

- Lavage d'une partie du corps, d'un objet,
- Vérification ou répétition d'un même geste pour s'assurer qu'il a été correctement effectué : fermer la porte à clef, couper le gaz, relire ou réécrire un message,
- Rangement, alignement des objets d'une certaine façon, rituel de franchissement,
- Prière, rituel mental, pensée magique.

Les compulsions peuvent être réalisées selon un comptage (nombre de fois arbitraire), ou bien indéfiniment, jusqu'à obtention du soulagement. Un patient peut présenter plusieurs types d'obsessions ou de compulsions simultanément (Rasmussen & Eisen, 1992).

Les obsessions et les compulsions ne peuvent pas s'expliquer par la présence d'un autre trouble. Cependant, certains troubles sont maintenant recensés par le DSM-5 dans un groupe commun au TOC : c'est le cas du trouble de dysmorphie corporel, de l'amassement pathologique, de la trichotillomanie et de la dermatillomanie (American Psychiatric Association., 2015). L'existence et la diversité de ces sous-types clairement identifiés questionnent sur la généralisation d'un modèle physiopathologique commun ; des recherches à ce sujet semblent encore nécessaires (Richter & Ramos, 2018; Strom et al., 2021).

17.1.2 COGNITION ET COMPORTEMENT

Anciennement classé parmi les troubles anxieux, le TOC est maintenant regroupé dans une famille à part entière.

17.1.2.1 UN TROUBLE ANXIEUX – UNE PATHOLOGIE DU TRAITEMENT DES EMOTIONS

Le TOC a été considéré comme un trouble anxieux, et longtemps classé comme tel dans le DSM-III, DSM-III-R, et DSM-IV (Stein et al., 2010), avec d'autres affections telles que le trouble anxieux généralisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, la phobie spécifique, l'anxiété sociale, ou encore le syndrome de stress post-traumatique. Il partage avec eux une hyperactivité de l'amygdale, comme l'ont mis en évidence van der Heuvel et collègues dans une étude utilisant la TEP - tomographie par émission de positons (van den Heuvel et al., 2004). L'objectif de cette étude était d'examiner les corrélations neurophysiologiques de la peur de la contamination chez un groupe de patients présentant des compulsions de lavage, ainsi que chez un groupe contrôle sain. Pour ce faire, une présentation aléatoire de stimuli visuels liés à la contamination et de stimuli visuels neutres a été utilisée. L'imagerie montre chez les patients une hyperactivité du système de l'anxiété, dont l'amygdale, et un déficit de l'inhibition de l'activité par le cortex préfrontal dorsolatéral, similaire à ce qui est observé dans les troubles anxieux. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse d'un contrôle fronto-striatal réduit des structures limbiques dont l'amygdale chez les patients.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Une autre étude de Via et collègues (Via et al., 2014) montre que les altérations fonctionnelles de l'amygdale dans le TOC pourraient être spécifiquement influencées par les dimensions des symptômes. Ces symptômes prendraient leur origine dans des processus traités par l'amygdale, notamment la formation de la peur. Ce dysfonctionnement serait commun entre TOC et trouble anxieux généralisé (Weidt et al., 2016).

Différentes études ont rapporté des altérations dans le traitement des stimuli émotionnels chez les patients, caractérisées par une évaluation plus négative ou moins positive desdits stimuli. Dans une étude exploratoire, Berlin et collègues (Berlin et al., 2015) ont utilisé l'IRMf pendant un paradigme d'inhibition émotionnelle. Dans cette étude, les participants atteints de TOC ont montré une activation plus élevée du cortex insulaire antérieur lors de l'inhibition des réponses à des images destinées à générer du dégoût ou de la peur, par rapport aux sujets contrôles. Ils ont également présenté une activation accrue dans plusieurs régions cérébrales frontales, temporales et pariétales. Cependant, il n'y avait aucune activation de l'amygdale chez les participants, avec ou sans TOC, et aucune différence significative entre les groupes en termes de performances dans la tâche émotionnelle.

Une méta-analyse récente portant sur 25 études de neuroimagerie IRMf ou TEP pendant la présentation de stimuli à valence émotionnelle (Thorsen et al., 2018) indique que les patients présentent une hyperactivation notamment de l'amygdale, qui est plus prononcée chez les patients non-médicamentés, et en lien avec des comorbidités de troubles anxieux. Cette étude explique l'inconsistance des résultats des études sur l'activité de l'amygdale par un manque de contrôle des caractéristiques des patients (sous traitement médicamenteux ou non, notamment) et une faible puissance statistique.

Cependant, ce symptôme de forte anxiété n'est pas présent chez tous les patients concernés par le TOC. On estime que parmi les patients atteints de TOC, 60% d'entre eux présentent ou ont présenté un trouble anxieux (Adam et al., 2012). Et en effet on considère que l'activation de l'amygdale, bien que fréquemment rencontrée, ne joue pas un rôle central dans la physiopathologie du TOC, contrairement à ce qui est constaté dans d'autres troubles anxieux. Ces considérations justifient le fait que dans la dernière version du DSM-5, le TOC n'est plus classé comme un trouble anxieux : il est désormais regroupé dans une catégorie distincte de « TOC et troubles apparentés » comprenant notamment la trichotillomanie, dermatillomanie, ou encore la thésaurisation pathologique.

Ce changement de classification est cependant sujet à discussion parmi les spécialistes du TOC et d'autres études tendent à montrer que l'importance de l'anxiété est capitale parmi les symptômes : l'étude de Citkowska-Kisielewska et collègue qui compare les symptômes anxieux du TOC et du trouble d'anxiété généralisé montre l'importance du niveau d'anxiété dans le TOC, à un niveau qui peut être similaire entre les deux groupes (Citkowska-Kisielewska et al., 2019). La justification du changement de classification est à trouver ailleurs : les études suggèrent qu'il existe d'autres différences fondamentales entre le groupe des TOC et troubles apparentés, et le groupe des autres troubles anxieux : le développement de la maladie, les comorbidités, les facteurs familiaux, les facteurs de risques et biomarqueurs génétiques, les corrélats de la personnalité, les processus cognitifs et émotionnels, et la réponse aux traitements médicaux (Van Ameringen et al., 2014).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Les pensées intrusives sont significativement plus présentes chez les patients TOC par rapport aux sujets sains (Bouvard et al., 2017). Elles sont plus fréquentes, interfèrent davantage avec la vie quotidienne, sont considérées plus importantes par le sujet, et plus difficiles à stopper. Il est intéressant de noter que dans cette étude, patients comme sujets contrôles éprouvent des pensées intrusives, de même nature dans les deux groupes. C'est l'importance accordée à ces pensées intrusives et leur fréquence qui fait la différence. En réaction à ces pensées intrusives, que rencontrent également parfois les sujets sains, les patients TOC ont significativement plus souvent recours à des stratégies d'évitement ou à des rituels.

17.1.2.2 DEFICITS COGNITIFS ET EXECUTIFS

Les patients souffrant de TOC présentent différents déficits cognitifs parmi lesquels :

- Différentes études ont mis en évidence des déficits des **aptitudes visuo-spatiales**, cependant il est difficile de distinguer ce qui proviendrait d'un déficit visuospatial élémentaire de ce qui serait dû à une conjonction de déficits cognitifs sur d'autres fonctions (Kuelz et al., 2004).
- Différentes études ont relevé une diminution de la **vitesse de traitement** a chez les patients. (Abramovitch et al., 2013; Burdick et al., 2008; Christian et al., 2008). L'attention soutenue est également impactée (Abramovitch et al., 2013).
- On note également des déficits dans les tâches de **mémoire**, en particulier la mémoire visuelle et la mémoire verbale (Bouvard et al., 2018; Kuelz et al., 2004; Olley et al., 2007). Cependant, ces difficultés de mémoire sont généralement imputées à des difficultés de stratégie organisationnelle impliquant les fonctions exécutives (Bouvard et al., 2018; Kuelz et al., 2004; Olley et al., 2007) plutôt qu'à un problème d'attention ou d'aptitude visuo-spatiale.
- **Déficit de l'inhibition motrice** : Des travaux concernant l'inhibition de saccades oculaires montrent que les patients TOC présentent un déficit de l'inhibition motrice. Dans des tests oculomoteurs (tâche d'anti-saccade), les patients TOC présentent plus d'échec dans la suppression de la réponse motrice (Rosenberg, Averbach, et al., 1997; Rosenberg, Dick, et al., 1997). On constate également des temps de réaction plus long dans les tâches de type Stop-Signal chez les patients TOC par rapport aux contrôles, indiquant une difficulté dans l'inhibition de la réponse (de Wit et al., 2012; Tomiyama et al., 2022).
- **La flexibilité attentionnelle**, qui reflète la capacité à focaliser son attention sur un aspect (par exemple, la forme plutôt que la couleur dans un stimuli visuel) ou en changer (passer de la forme à la couleur), est dégradée chez les patients (Chamberlain et al., 2021; Vaghi, Vértes, et al., 2017). **La flexibilité comportementale** est également réduite, comme montré par une tâche d'apprentissage inversé (Remijnse et al., 2006).
- Les patients présentent un dysfonctionnement du **système de la détection de l'erreur**, qui ne permet pas de stopper les comportements de vérification, associé à une dysfonction de la régulation de l'activité du cortex orbito-frontal au regard du feedback de l'environnement (J.-Y. Rotge et al., 2015). Une méta-analyse confirme également des erreurs de contrôle inhibiteur et une hyperactivation du cortex cingulaire antérieur, du SMA, de l'insula et du cortex préfrontal antéro-latéral pendant la détection de l'erreur, ce qui pourrait indiquer un système de détection de l'erreur hyperactif. (Norman et al., 2019).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

- Enfin, les patients présentent un temps de réaction à la récompense augmenté, et une activité réduite dans le nucleus accumbens et dans l'insula à l'anticipation de cette récompense (Figeo et al., 2011). Cette dysfonction du **circuit de la récompense** pourrait expliquer le TOC par une dépendance à la réduction de l'anxiété ressentie à la réalisation des compulsions.

17.1.2.3 LE TOC, MALADIE DU DOUTE ? L'HYPOTHESE METACOGNITIVE

Le TOC est parfois surnommé « maladie du doute ». En effet, le doute a été identifié comme une caractéristique symptomatique dès les premières descriptions de la maladie (Janet, 1903). Le doute (Samuels et al., 2017) est fortement associé à des symptômes clefs du TOC ainsi qu'à la réponse au traitement TCC. Comme le laisse entrevoir les symptômes de vérification et de répétition de l'action, les patients présentent une diminution de la confiance en leurs processus cognitifs, qu'il s'agisse de confiance perceptuelle, en leur mémoire ou en leur attention (Hermans et al., 2008; Hoven et al., 2019; Samuels et al., 2017). Cette sous-confiance est bien présente lorsque l'on contrôle la performance (Dar et al., 2022). Cependant une étude plaide pour une confiance intacte mais non prise en compte dans le contrôle de l'action (Vaghi, Luyckx, et al., 2017) : cette décorrélation entre confiance et action de vérification est indicative de la sévérité des symptômes de la maladie.

Il est à noter que les patients TOC et les personnes non diagnostiquées mais présentant un haut niveau de compulsivité diffèrent : les patients sont sous-confiants, tandis que les personnes hautement compulsives présentent une sur-confiance (Hoven et al., 2022), ce qui indique que les études sur des populations sub-cliniques ne peuvent être généralisées qu'avec de grandes précautions.

Il est intéressant de remarquer que les pensées intrusives de doute concernent autant de patients TOC que de sujets sains, comme le montre l'étude de Bouvard et collègues (Bouvard et al., 2018). Comme nous l'avons vu précédemment, les jugements de doute ou confiance sont un exemple de processus métacognitifs. Ce sont d'autres processus métacognitifs qui sont considérés comme explicatifs dans le modèle métacognitif du TOC proposé par Myers et Wells (Myers & Wells, 2005; Wells et al., 2017). Dans ce modèle, ce n'est pas le jugement de confiance lui-même qui serait problématique chez les patients, mais plutôt des croyances métacognitives erronées à propos des pensées intrusives que seraient ces pensées de doutes. L'importance accordée à ces doutes serait disproportionnée. Il y aurait également une fusion pensée-action : le patient assimile le simple fait d'avoir une pensée à la réalisation de cette pensée, ce qui fait que la simple pensée sans passage à l'acte nécessite déjà un comportement neutralisant, qui est l'accomplissement de la compulsion. Par ailleurs, ces croyances métacognitives erronées maintiennent les pensées intrusives dans l'espace cognitif du patient, entraînant des conséquences négatives pour sa régulation cognitive et émotionnelle. Par exemple, les vérifications répétées en réponse à une pensée intrusive de doute entraînent une réduction de la confiance en la mémoire.

17.1.2.4 LE TOC COMME PATHOLOGIE DE LA DECISION

Un autre modèle conceptualisé dans les années 2000 (Graybiel & Rauch, 2000; Sachdev & Malhi, 2005) propose que les symptômes du TOC soient liés à un déséquilibre entre le système de décision habituel et le basé sur la valeur. Une autre façon de voir les choses est que le comportement compulsif pourrait plutôt résulter d'un déficit de contrôle du comportement habituel, au détriment

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

du comportement basé sur la valeur (Gillan et al., 2011, 2016; Gillan & Robbins, 2014). La rationalisation a posteriori du comportement compulsif pour réduire l'obsession conduirait à une alimentation des obsessions et à un renforcement du comportement compulsif.

Ce modèle est ancré dans les observations neurobiologiques nombreuses (Jahanshahi et al., 2015) : les circuits fronto-striaux sont impliqués non seulement dans l'exécution d'actions dirigées vers un but et habituelles, mais aussi dans le contrôle inhibiteur dirigé vers un but et habituel (automatique). Le modèle suggère que le réseau fronto-striatal joue un rôle dans la régulation de l'inhibition dirigée vers un but et habituelle, à la fois dans les domaines moteurs et non moteurs, ce qui expliquerait certains symptômes du TOC, mais aussi de la maladie de Parkinson ou encore du syndrome de la Tourette. Cependant, une autre étude sur une population non diagnostiquée présentant des symptômes obsessionnels-compulsifs met en doute ce modèle du dysfonctionnement de l'articulation entre comportement habituel et comportement basé sur la valeur (Barzilay et al., 2022).

D'autres propositions situent un dysfonctionnement de la décision au niveau de la prise en compte du risque perçu. D'après Foa et collègues, les patients TOC prendraient plus de temps de délibération pour des situations avec un niveau de risque limité par rapport aux sujets contrôles, différence qui ne se retrouverait pas dans les situations avec risque élevé (Foa et al., 2003), le temps perçu étant corrélé au risque perçu. Pour l'équipe de George, les patients TOC discriminaient moins la valeur en situation de risque (George et al., 2019), ce qui pourrait être lié à une aversion au risque et à une altération de la prise en compte des feedbacks positifs dans l'apprentissage. La perception de la valeur prise en compte dans la fonction d'utilité subjective serait altérée.

Enfin, l'équipe de Vaghi (Vaghi et al., 2019) a observé que les patients évaluaient correctement les résultats obtenus suite à leurs actions, mais ne mettaient pas à jour leur comportement en fonction de ce résultat. Le maintien d'un comportement habituel par rapport à un comportement orienté par la valeur serait dû non pas à une difficulté de basculement entre système habituel et système basé sur la valeur, mais à un dysfonctionnement du système basé sur la valeur, comme le montre une étude en IRMf (Zwosta et al., 2018).

L'hypothèse principale d'explication de l'effet de la stimulation du NST dans le TOC est la modulation de la prise de décision, permettant de basculer entre un comportement lié à l'habitude et un comportement en fonction de l'objectif (Flores Alves dos Santos & Mallet, 2013). Au regard de la littérature, différentes explications sont proposées (Haynes & Mallet, 2012) :

- Hyperactivité primaire du NST qui entraînerait une augmentation pathologique du seuil d'accumulation d'évidence, entraînant un besoin de compulsions de vérification pour collecter davantage d'information afin d'atteindre le seuil de décision ;
- Difficulté à intégrer le résultat effectif du comportement, par exemple une récompense ou une punition, et donc impossibilité de mettre à jour un comportement en fonction des informations en provenance de l'environnement. Le seuil de décision modulé par le NST ne pourrait donc pas être mis à jour de façon adaptée.
- Doute pathologique, causé par les dysfonctionnements corticaux, qui modulerait le seuil de décision de façon inadaptée.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Cependant, ces hypothèses ne permettent pas d'expliquer pourquoi les symptômes du TOC ne se manifestent que devant certains stimuli liés à la nature des obsessions et compulsions (vérification d'une porte fermée ou lavage des mains par exemple). Pour faire le lien avec le traitement émotionnel, on peut noter que Mulders et collègues proposent que la dysfonction du NST entraîne une disruption du traitement de l'information combiné entre systèmes limbique et associatif, entraînant l'apparition des obsessions et des compulsions (Mulders et al., 2016). La modulation de l'activité du NST permettrait la normalisation du comportement, en facilitant l'envoi d'information compensatoire des ganglions de la base vers le cortex, permettant une meilleure prise en compte du contexte environnemental.

17.1.2.5 SYNTHÈSE : UN MODÈLE COGNITIF DU TOC ET DE SES DYSFONCTIONNEMENTS

Au regard de ces différents déficits cognitifs explorés, il est possible de détailler le modèle cognitif du TOC au delà du cycle obsession, anxiété, compulsions, soulagement, renforcement de l'obsession, afin de représenter les difficultés liées à la métacognition et à la prise de décision, qui font l'objet de ce travail de thèse.

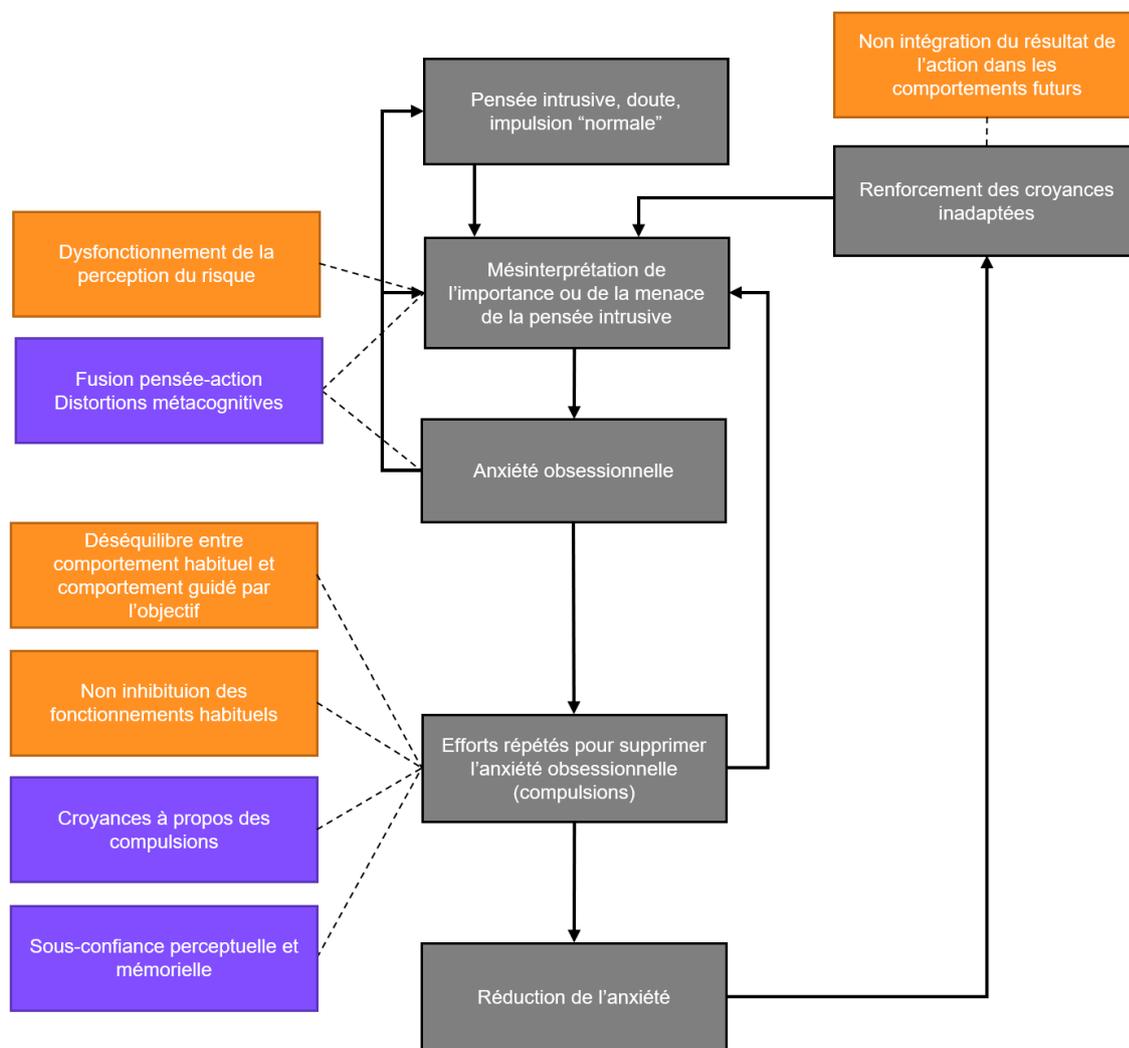


Figure 57 - Modèle cognitif du TOC

Les dysfonctionnements relatifs à la métacognition sont représentés en violet et les dysfonctionnements de la décision sont représentés en orange. (Figure adaptée de Abramowitz et al., 2009a)

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

17.1.3 EPIDEMIOLOGIE

On rapporte parfois une prévalence vie-entière du TOC de 1 à 3 % dans la population générale, mais ce chiffre est basé sur une étude concernant la population américaine pouvant inclure un certain nombre de cas sous le seuil diagnostique (Geller et al., 2021; Kessler et al., 2005). Une méta-analyse mondiale plus récente (Fawcett et al., 2020) indique une prévalence vie-entière mondiale de 1.3%.

L'âge d'apparition de la maladie présente une distribution binomiale, avec une survenue soit dans l'enfance, avec un pic aux alentours de 9-10 ans, soit au début de l'âge adulte autour de 20 ans (Geller et al., 2021). Certains experts plaident pour la reconnaissance d'un sous-type spécifique lié à un développement dans l'enfance, notamment en raison de comorbidités spécifiques telles que le Trouble de l'Attention avec ou sans Hyperactivité, les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette, troubles liés à des déficits de l'inhibition. Ces spécificités restent difficiles à étudier auprès des enfants, en raison notamment de leur insight faible, et de leur difficulté à verbaliser, qu'elle soit liée à un sentiment de honte ou aux compétences de langage. Pour ces mêmes raisons, le diagnostic de TOC précoce est d'ailleurs difficile à établir.

La survenue précoce concerne davantage les garçons, avec un risque qui s'efface au moment de la puberté (Abramowitz et al., 2009a; Geller, 2006; Geller et al., 2021). Une récente méta-analyse indique que les femmes adultes sont 1,6 fois plus à risque que les hommes (Fawcett et al., 2020). Cette prévalence chez les femmes n'est caractérisée par aucune particularité géographique, de mesure ou de diagnostic. Une explication pourrait être que les périodes prénatales et du post-partum seraient des périodes de vulnérabilité aux TOC. Le taux d'incidence est également plus élevé dans la population transgenre (Millet et al., 2017), concernant jusqu'à 9.8% des femmes transgenres et 7.6% des hommes transgenres.

Les comorbidités psychiatriques du TOC sont élevées, avec par exemple des évaluations à 63 % vie-entière dans la population britannique (Torres et al., 2006) ou 92.3% dans la population brésilienne (Torres et al., 2013). Les pathologies associées incluent épisodes dépressifs, trouble anxieux généralisé, agoraphobie ou désordre panique, phobie sociale, phobies spécifiques, dépendance à l'alcool ou à la drogue.

Afin de prendre la mesure du poids de cette pathologie sur la population, il est intéressant de relever quelques chiffres. D'après l'OMS (The "newly defined" burden of mental problems. Fact Sheets n°217. Genève, OMS, 1999, cité dans Bobes et al., 2001), le TOC constitue la 5e maladie la plus handicapante au niveau mondial, et la 5e cause de handicap chez les femmes dans les pays industrialisés. Pour les personnes atteintes, le taux de rémission s'élève à un faible 20%, et la moitié des patients répondent de façon incomplète au traitement médicamenteux (Bloch et al., 2013). La moitié des cas sont, selon l'échelle Y-BOCS, sévères à très sévères, et 36% des patients sont dits non-répondants car les approches traditionnelles de psychothérapies et médiateuses ne permettent pas d'obtenir une amélioration significative. Pour 10 % des patients, le TOC est à la fois très sévère et non répondant ; tragiquement, 15% des patients ont un historique de tentative de suicide (Dell'Osso et al., 2018).

Outre le coût humain, cette pathologie représente un coût économique. Il n'existe pas d'estimation au niveau mondial, cependant l'on peut trouver un coût annuel direct de 8,4 milliards de dollars

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

aux Etats-Unis (DuPont et al., 1995), 5.34 milliards de dollars en Chine (Yang et al., 2021), ou encore 94.3 millions d'euros pour la Suède, ce dernier chiffre concernant le TOC pédiatrique seul (Lenhard et al., 2021).

17.1.4 ETIOLOGIE

17.1.4.1 ORIGINE GENETIQUE

Des facteurs génétiques ont été mis en évidence dans l'émergence des TOC. Des études sur les jumeaux montrent une influence génétique évaluée entre 45 et 65 % chez les enfants, et entre 27 à 47 % pour chez les adultes (van Grootheest et al., 2005). Des études d'association pangénomique suggèrent un degré d'héritabilité directe aux alentours de 23% (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OCAS), 2018; Mattheisen et al., 2015). Les études d'approche de gène candidat ont montré l'implication de gènes des systèmes sérotoninergique, glutamatergique et dopaminergique (Purty et al., 2019), pouvant impacter directement les circuits neurophysiologiques impliqués dans les symptômes.

Des gènes liés aux systèmes immunitaire et inflammatoire ont également été identifiés (Saraiva et al., 2020), ouvrant la voie à d'autres explications sur l'origine auto-immune du TOC. En effet, certains cas de TOC ont été corrélés à une neuroinflammation apparaissant au niveau des ganglions de la base, en réponse à des infections (Kumar et al., 2015; Pearlman et al., 2014). Cette inflammation aurait, plus largement, un impact fort sur le circuit cortico-striato-thalamo-cortical impliqué dans la manifestation des symptômes de la maladie ; des immunothérapies doivent être évaluées chez l'adulte comme chez l'enfant. (Attwells et al., 2017).

D'une façon générale, les analyses génomiques démontrent que les contributions génétiques au TOC sont multidimensionnelles : des combinaisons de centaines voire milliers de variants contribuent chacune à une prédisposition générale au TOC. De même, il existe des corrélations génétiques multiples à d'autres phénotypes psychiatriques, parfois comorbides, ainsi qu'autres traits obsessionnels-compulsifs de la population générale. Il est à noter qu'à ce jour, il n'y a pas d'association génétique claire avec les sous-types identifiés (Strom et al., 2021).

17.1.4.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Par ailleurs, des facteurs environnementaux jouent également un rôle important. Une inflammation peut advenir en raison d'une vulnérabilité génétique, mais peut aussi être déclenchée par une infection sans vulnérabilité génétique préexistante. Le syndrome PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections*), présentant les symptômes du TOC associés à des épisodes d'infections à streptocoques du groupe A chez les enfants, a été décrit (Swedo et al., 1998), mais n'a pas réussi à remporter un consensus scientifique. Plus tard, les critères diagnostiques ont évolué vers la description d'un syndrome PANS (*Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome*) (Swedo, 2012; Williams & Swedo, 2015). Il se caractérise par un déclenchement avant la puberté, particulièrement rapide et intense, allant parfois jusqu'à amener les parents à consulter les urgences. Le PANS incluant notamment les troubles alimentaires ou des troubles d'origine non infectieuse, on peut s'interroger sur le caractère peu spécifique de cette dénomination par rapport aux TOC. Une récente approche basée sur l'analyse massive de données

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

cliniques semble néanmoins aller dans le sens d'un ensemble de symptômes constituant un tout cohérent et correspondant à la description du PANS (Gagliano et al., 2020b).

Parmi les TOC déclenchés par des facteurs environnementaux, on retient également le TOC post-traumatique. Il correspondrait à un tableau clinique spécifique : âge plus avancé de l'onset, symptômes plutôt portés sur les pensées agressives ou la religion, tableau clinique plus sévère et comorbidité psychiatriques importantes, notamment dépression, anxiété, troubles d'impulsivité ou tendances suicidaires (Fontenelle et al., 2012). Une revue de littérature (Dykshoorn, 2014) relève une prévalence forte du TOC chez les personnes ayant eu un trauma, en comparaison avec la population générale.

On pourra noter également que la pandémie de SARS-CoV-2 a entraîné depuis 2020 une détérioration de l'état clinique des patients TOC : bien qu'il y ait des divergences sur la magnitude de l'effet observé, les études s'accordent pour confirmer l'existence d'une aggravation des symptômes (Liu et al., 2021), et une augmentation des idées suicidaires (Khosravani et al., 2021). Nous avons indiqué précédemment que les femmes enceintes présentaient un risque élevé de TOC : plusieurs études montrent que ce risque est encore aggravé pendant la pandémie (Colli et al., 2021; Mahaffey et al., 2021).

Il semble donc que le TOC émerge à la suite de la combinaison de facteurs génétiques créant une prédisposition neurobiologique ou immunitaire, et de facteurs environnementaux, tels qu'une infection ou un trauma, pouvant intervenir tout au long de la vie. Une étiologie attentive différenciée pour chaque patient permet d'adapter les stratégies thérapeutiques.

17.2 PHYSIOPATHOLOGIE : HYPERACTIVITE ET HYPERCONNECTIVITE DU NST

Les traits cliniques des TOC semblent partagés également entre les différentes cultures (Fontenelle et al., 2004) : onset relativement précoce, chez l'enfant ou le jeune adulte, balance obsession-compulsion, nature des compulsions majoritaires. Des facteurs culturels pourraient intervenir sur l'objet des obsessions. Mais les points communs plaident pour l'existence d'un substrat biologique commun.

17.2.1 ANATOMIE CORTICALE

On note chez les patients TOC une différence volumétrique et métabolique du cortex orbito-frontal, ainsi qu'une hyperactivité basale corrélée à la sévérité des symptômes, qui diminue après un traitement efficace (J.-Y. Rotge et al., 2009). Une différence de gyrification est également constatée (Bowen et al., 2021). Cette zone est habituellement associée au traitement des informations émotionnelles, à l'adaptation du comportement, ainsi qu'à la prise de décision basée sur la valeur. Le cortex cingulaire antérieur, en lien avec la détection de l'erreur, présente également cette différence volumétrique, électrophysiologique et métabolique (Perera et al., 2019; J.-Y. Rotge et al., 2009). Enfin, le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué dans de multiples fonctions cognitives dont la prise de décision et le contrôle de la compulsivité, présente chez les patients une activité réduite (Aouizerate et al., 2004; Hiroswawa et al., 2013)

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

17.2.2 ANATOMIE SOUS-CORTICALE

Les patients présentent des volumes thalamiques significativement plus grands que les sujets sains, et la sévérité des symptômes corrèle significativement avec la taille d'effet (Rotge 2009). Par ailleurs, l'observation de patients développant une symptomatologie de type TOC suite à des lésions focales des ganglions de la base (Haynes & Mallet, 2010) a mis en évidence le rôle de ces structures dans la pathologie. Incluant le striatum, le globus pallidus, le noyau sous-thalamique, la substance noire et le noyau caudé, elles régulent les comportements automatiques, et notamment les comportements automatiques et le basculement entre habitude et objectif. Or il existe des différences significatives de l'activité du noyau sous-thalamique ventral chez les patients : un taux de décharge plus bas, une activité de type bouffée prédominante, des bouffées moins fréquentes mais plus longue (M. L. Welter et al., 2011). On note également chez les patients des différences de volume du noyau caudé (Vattimo et al., 2019).

17.2.3 DYSFONCTIONNEMENT GENERAL DU CIRCUIT CORTICO-STRIATO-THALAMO-CORTICAL

Des boucles parallèles relient ces différentes zones du cortex aux ganglions de la base, et au thalamus, formant un circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) assurant différentes fonctions (Alexander et al., 1986). Le modèle explicatif dominant du TOC repose sur un dysfonctionnement général de ce circuit, plutôt que sur une altération spécifique des zones anatomiques. Ce dysfonctionnement porterait plus particulièrement sur les fonctions associatives et limbiques, en raison de déséquilibres entre mécanismes glutamatergiques et GABA-ergiques (Richter & Ramos, 2018).

En effet, les liaisons cortico-basales des boucles associatives et limbiques sont réduites chez les patients, et associées à des projections du cortex vers le striatum et le thalamus anormalement spécialisées (Haynes et al., 2018). De plus, une connectivité réduite du STN avec le cortex préfrontal dorsolatéral est associée à des symptômes obsessionnels-compulsifs chez le sujet sain (Morris et al., 2017). Certaines études montrent que la connectivité entre région frontale et striatale est plus importante au repos chez les patients TOC que chez les sujets sains. (E. E. Smith et al., 2020). D'autres études indiquent que chez les patients, la connectivité fonctionnelle entre le striatum et le cortex cingulaire antérieur, ainsi que cortex préfrontal dorsolatéral, est altérée, avec une augmentation simultanée des connexions striatales et thalamiques vers d'autres zones temporo-limbiques, pouvant s'interpréter comme une dysconnectivité interne au circuit compensée par une hyperconnectivité vers l'extérieur (Fajnerova et al., 2020).

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

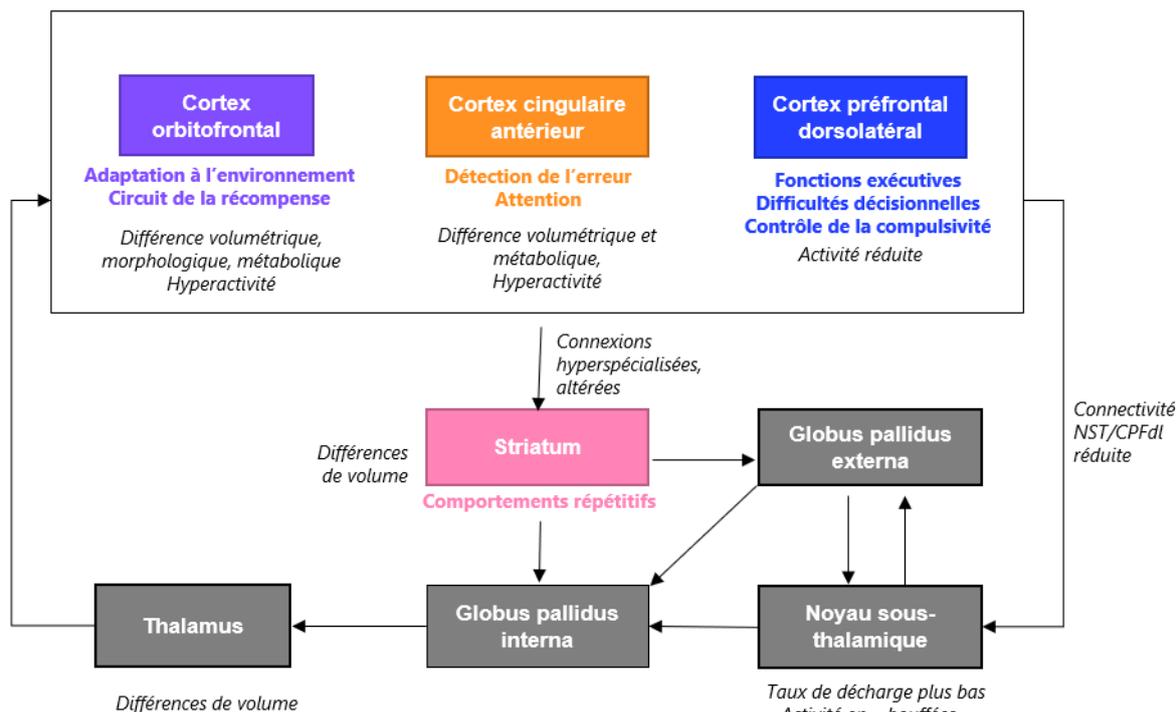


Figure 58 - Synopsis récapitulatif des particularités neuroanatomiques et fonctionnelles des patients atteints de TOC. Les principales fonctions des zones affectées sont également rappelées.

17.2.4 NEUROTRANSMETTEURS

L'implication de la sérotonine est confirmée par l'efficacité de l'administration d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ou IRS, tels que la clomipramine, qui constituent le traitement pharmacologique primaire (Hesse et al., 2005; Ninan, 2003). Ce constat est corroboré par les études génétiques mentionnées plus haut (Purty et al., 2019).

Un déséquilibre dopamine-sérotonine a également été relevé chez les patients, avec une production dopaminergique excessive combinée à un déficit d'activité sérotoninergique affectant le circuit de la motivation (Szechtman et al., 2014). Les patients résistants aux IRS peuvent répondre à une augmentation du traitement avec adjonction d'un antagoniste de la dopamine, ce qui corrobore une coopération entre sérotonine et dopamine dans le TOC. Cependant, cette interaction reste à clarifier (Sgambato-Faure & Tremblay, 2017; Szechtman et al., 2020).

Par ailleurs, les patients présentent un excès de glutamate dans le liquide céphalorachidien (Chakrabarty et al., 2005), et au contraire une concentration réduite dans le cortex préfrontal ventromédial (Batistuzzo et al., 2021). Il a été suggéré que la prédisposition génétique à une altération des neurotransmissions glutamatergiques pourrait être à l'origine à la fois d'un dysfonctionnement de la communication dans le circuit CSTC, et d'inflammations auto-immunes menant à des altérations anatomiques du circuit CSTC. L'effet thérapeutique observé avec les IRS pourrait également être dû à leur action sur les concentrations de glutamate (J. Y. Rotge et al., 2010).

17.3 LE CONTINUUM THERAPEUTIQUE

Lorsque le TOC nécessite un traitement, soit à partir d'un score Y-BOCS de 16, la première intention est donc une association TCC et psychotropes. Mais pour 10 % des patients atteints, le TOC est à la fois résistant et très sévère. Il sera donc nécessaire pour ces patients-là d'avoir recours à d'autres approches.

17.3.1 PSYCHOTHERAPIES, THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

La première approche thérapeutique pour le TOC est la psychothérapie de type cognitivo-comportementale ou TCC. Cette psychothérapie repose sur plusieurs axes : restructuration cognitive, psychoéducation, parfois thérapie d'exposition qui peut être aidée d'un protocole EMDR.

Le clinicien travaille à une restructuration cognitive. Tout d'abord, il s'agit pour le patient d'apprendre à reconnaître les pensées intrusives automatiques et neutralisantes pour ce qu'elles sont. Il travaille sur un décentrage, sur les probabilités réelles de réalisation des obsessions, ou encore sur l'expérimentation. Il est à noter que cette approche est limitée par le fait que le patient a souvent conscience que ses obsessions revêtent un caractère exagéré. Par ailleurs, le fait d'insister sur la discussion de ces pensées peut avoir pour effet de leur accorder davantage d'importance, et l'obsession peut se déplacer sur un autre objet, tel que la recherche d'information.

La psychoéducation revêt également une importance majeure dans la thérapie : il s'agit pour le patient de comprendre les ressorts psychiques et neurobiologiques de sa maladie. Le patient apprend à repérer ses symptômes et à les considérer au regard de la maladie en ayant constamment recours au diagnostic.

Une thérapie fréquemment utilisée est celle d'exposition avec prévention de la réponse. Elle consiste à exposer, plus ou moins progressivement, le patient à ses obsessions, en lui demandant de réfréner ou de différer la réponse. Par exemple, on demandera à un patient ayant une obsession de contamination liée à une compulsion de lavage des mains de se contaminer volontairement en posant ses mains sur le sol, puis d'attendre au moins 10 minutes avant de céder à la compulsion de lavage. L'objectif est une augmentation progressive de l'exposition à la contamination et de la résistance à la compulsion. Ce type d'approche peut être difficile à mettre en œuvre chez les patients TOC qui vont ressentir une anxiété augmenter, et peuvent être confrontés à un fort sentiment d'échec si seul la réalisation de la compulsion parvient à soulager l'anxiété, quel que soit le temps de résistance accompli : la prévention de la réponse peut avoir pour seul effet de maintenir l'obsession. Cette thérapie peut donc être accompagnée par un protocole de type EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), visant à traiter les éventuels traumas.

Le protocole de la TCC s'établit sur 6 à 12 mois afin d'atteindre sa pleine efficacité, à raison de 2 séances hebdomadaires. Elle est efficace dans la moitié des cas : pour 40% des patients, l'amélioration ne sera que partielle, et pour 10 % elle sera nulle. De plus, en France, cette approche est limitée par un faible nombre de thérapeutes formés. A noter à ce sujet, la dissémination en ligne des outils de TCC constitue une vraie avancée pour le traitement du TOC (Hirschtritt et al., 2017).

La thérapie psychodynamique d'inspiration Freudienne n'a pas d'efficacité démontrée.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

17.3.2 PHARMACOTHERAPIE

Les objectifs de la pharmacothérapie vont être d'agir sur les neurotransmetteurs : augmenter la sérotonine pour réduire l'excès d'activité préfrontale et limiter les axes excessifs ; réduire la trop grande activité dopaminergique au niveau du striatum ventral, et donc la tendance à la répétition des actes, et équilibrer GABA/glutamate pour assurer une stabilité émotionnelle, évitant les virages maniaques sous antidépresseurs. Les molécules préconisées sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Bien qu'on les classe parmi les antidépresseurs, ces molécules ont aussi un effet anti-TOC lorsqu'on les utilise à des doses 2 à 3 fois plus élevées que pour la dépression cependant, pour une efficacité de 25 à 45% de diminution des symptômes. Le délai d'apparition de l'effet est également plus long : il faut compter 3 à 6 mois de traitement avant d'en constater les effets. La Clomipramine, antidépresseur tricyclique contenant du chlore, est également reconnue pour son effet anti-TOC, avec une diminution des symptômes dans 40 % des cas, mais elle est moins bien tolérée que les ISRS en raison de ses effets cardiaques et de sa toxicité ; elle agit sur la transmission sérotoninergique. Dans le cas d'une inefficacité de ces traitements, ou s'il y a des tics associés, on pourra tenter une augmentation du dosage, un changement de molécule, un changement du mode de délivrance (intraveineuse) une stratégie de potentialisation par des antipsychotiques ou des agents glutamatergiques.

Le traitement médicamenteux du TOC, en comparaison de la dépression, se fera donc avec des doses plus élevées, il est plus lent, et nécessite une chronicité plus longue pour un taux de réponse plus modeste que dans la dépression. Le traitement doit être maintenu au moins 12 à 18 mois avant de tenter une diminution du dosage. La durée de la prescription est souvent longue – jusqu'à plusieurs années – et se poursuit après la disparition des symptômes.

17.3.3 PSYCHOCHIRURGIE LÉSIONNELLE ET ELECTROSTIMULATION TRANSCRANIENNE

Avant les traitements médicamenteux et les psychothérapies, le traitement du TOC impliquait un recours à la psychochirurgie. Aujourd'hui, il y a un large consensus pour limiter la chirurgie lésionnelle à certains TOC chroniques, sévères, invalidants et résistants aux traitements. L'opération est effectuée par radionéurochirurgie stéréotaxique par rayon gamma (gamma-knife). Les cibles de la chirurgie lésionnelle du TOC sont celles pour lesquelles on a déjà identifié une hyperactivité ou une hyperconnectivité (Missa, 2013). Plusieurs types d'intervention sont possibles (B. Greenberg et al., 2009) :

- Capsulotomie antérieure : une lésion est faite entre le cortex préfrontal et le thalamus, au niveau de la capsule interne. L'évolution est favorable dans un tiers à la moitié des cas.
- Cingulotomie antérieure : la section est pratiquée au niveau de la fibre reliant le gyrus cingulaire au système limbique. De même, l'évolution est favorable dans un tiers à la moitié des cas.
- Tractotomie subcaudée : la lésion est pratiquée entre le COF et la tête du noyau caudé. L'amélioration est effective chez 50 à 75% des patients.
- La leucotomie bilimbique consiste à combiner cingulotomie antérieure et tractotomie subcaudée, pour une amélioration dans 50 à 75% des cas.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

Cependant, il reste encore une incertitude quant aux zones à cibler. Il est également essentiel de prendre en compte le caractère irréversible de l'intervention et ses effets indésirables parfois graves.

D'autres thérapies moins invasives sont actuellement à l'étude : des essais cliniques sont en cours en stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), ainsi qu'en stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS). L'électroconvulsivothérapie n'a pas donné lieu à essai clinique contrôlé, cette thérapie n'est donc pas indiquée pour le traitement du TOC.

Ajouter ici un paragraphe de transition / une boîte récap du chapitre pour introduire la SCP NST ?

17.4 STIMULATION CEREBRALE PROFONDE POUR LES TOC : INDICATIONS, PRINCIPES, REGLAGES

17.4.1 LA STIMULATION DU NST, UNE THERAPIE PROMETTEUSE – ET UNE FENETRE SUR LE NST

En complément de la psychochirurgie lésionnelle classique ou stéréotaxique, qui comporte toujours une certaine forme de dommage cérébral irréversible, les neurochirurgiens ont exploré ces dernières années une technique de neurostimulation par stéréotaxie, la Stimulation Cérébrale Profonde ou SCP. Cette thérapie consiste en l'insertion d'électrodes dans une structure cible, permettant l'application d'un courant à haute fréquence, de façon chronique.

La stimulation cérébrale profonde telle qu'utilisée aujourd'hui a été mise au point dans les années 80 par le Pr Alim-Louis Benabid, au CHU de Grenoble-Alpes. A l'époque, la procédure standard pour le traitement des troubles moteurs était la thalamotomie du VIM (nucleus ventralis intermedius). Avant de réaliser une chirurgie lésionnelle, le principe est de stimuler avec différentes électrodes, à basse fréquence, les zones potentielles cibles, à patient éveillé, afin de réaliser une exploration fonctionnelle. Lors de cette procédure, il a été remarqué que la stimulation du VIM à haute fréquence, 100 Hz permettait de stopper le tremblement du syndrome extrapyramidal (Benabid et al., 1987). L'équipe a donc mis au point un nouveau protocole, associant la thalamotomie du VIM pour le côté le plus atteint par les symptômes, et une stimulation continue par des électrodes internes reliées à un stimulateur sous-cutané pour l'autre côté.

Cette approche thérapeutique se distingue de la neurochirurgie ou psychochirurgie traditionnelle qui impliquait la destruction plus ou moins sélective de certaines régions cérébrales. Dans la SCP, le cerveau n'est pas altéré et la stimulation est réversible, ce qui présente un intérêt indiscutable par rapport aux techniques utilisées précédemment. Les cibles de la stimulation ont commencé par être celles de la chirurgie lésionnelle, ancien traitement du TOC sévère et résistant.

On ne comprend pas encore clairement les mécanismes d'action de la SCP à haute fréquence qui expliqueraient son effet thérapeutique. Une hypothèse préliminaire suggère que la SCP pourrait inhiber l'activité du corps cellulaire du neurone au site de stimulation, ce qui entraînerait également une inhibition de l'activité synaptique (Filali et al., 2004). Cela signifie que le flux de décharges neuronales serait bloqué, autrement dit, un effet de « silenciation » des neurones. L'inhibition observée pourrait résulter de plusieurs mécanismes possibles : une hyperpolarisation de la membrane du soma, une diminution des neurotransmetteurs (glutamate) dans les neurones stimulés, la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (adénosine, GABA) provenant des entrées

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

afférentes, ou encore le blocage des courants axonaux par une augmentation de la concentration de potassium extracellulaire, ce qui désactive les canaux sodiques (Bourne et al., 2012).

Une autre hypothèse est que la stimulation a pour effet non d'exciter ou d'inhiber, mais de perturber la relation entre entrées et sorties du réseau cérébrale dont fait partie la cible stimulée (Chiken & Nambu, 2016). Par exemple, dans le cas du NST, la SCP inhibe ou excite par effet distal les autres noyaux profonds. Elle influence également directement l'activité du cortex à la fois par les fibres de la voie hyperdirecte, et de façon antidromique par les axones corticofuges. A long terme, la stimulation a une activité sur la transmission synaptique, mais aussi sur l'activité gliale, la neuroplasticité et le métabolisme (Temel et al., 2020).

Pour le traitement du TOC, les cibles les mieux documentées sont les cibles striatales (VC/VS, NAcc, vALIC...) et le noyau sous-thalamique ; cependant d'autres cibles sont ou ont été explorées dans le cadre de différents essais cliniques.

17.4.2 MISE EN OEUVRE

Dans le protocole du CHUGA pour l'essai clinique de SCP du NST concernant le TOC, la procédure de mise en œuvre suit un protocole strict. Les patients doivent avoir un diagnostic de trouble sévère et résistant aux thérapies classiques. Après vérification des critères d'inclusion définis par la HAS, information et obtention du consentement éclairé du patient, des bilans préopératoires sont effectués : bilan moteur, neuro-cognitif, psychiatrique mais aussi infectieux et neuroanatomiques (IRM). Le patient sera alors en mesure d'être accueilli à l'hôpital pour un séjour d'une dizaine de jours.

Lors du premier jour de protocole opératoire, l'imagerie est effectuée et des repères sont posés pour le cadre stéréotactique. Le surlendemain, la chirurgie du cerveau est effectuée pour l'implantation des électrodes. A ce stade, la tête du patient est recouverte d'un bandage et des câbles externes permettent d'accéder à l'électrode afin de procéder à des enregistrements électrophysiologiques. Les jours suivants sont consacrés à divers examens, dont une imagerie par CT scan afin de confirmer la localisation des électrodes dans la cible. Cette période peut également servir au recueil de données expérimentales, lorsque le patient a donné son accord pour participer aux protocoles qui sont indépendants de la chirurgie d'implantation. Après 5 à 7 jours, une nouvelle chirurgie, sous anesthésie générale, est réalisée afin de supprimer les câbles externes pour les remplacer par des câbles sous-cutanés, reliés à un boîtier de stimulation situé dans l'abdomen.

Par la suite, la mise en route du stimulateur nécessitera une période plus ou moins longue pour observer les premiers effets sur la pathologie : dans le cas de la maladie de Parkinson, les effets sont observés dans les minutes suivant la mise en marche, tandis que dans le cas du TOC, il faudra attendre plusieurs mois pour obtenir un réglage optimal aboutissant à la régression des symptômes. La stimulation sera considérée comme stabilisée environ un an après l'implantation. Par la suite, le patient entre dans un protocole de suivi de routine, qui pourra comprendre une poursuite, ou non, de la psychothérapie ou de la thérapie médicamenteuse.

Depuis les années 80 et la mise au point de la SCP, plus de 200 000 patients dans le monde ont reçu un implant, principalement pour traiter les troubles du mouvement. Les chiffres sont très différents concernant le TOC : en Europe, on comptait en 2019 seulement 72 patients concernés

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

par les essais cliniques randomisés en double-aveugle (Visser-Vandewalle et al., 2022). Ces 72 patients reçoivent pour certains une stimulation du NST, et pour d'autres, de cibles striatales. En raison de ce petit nombre de patients pour chaque cible, les critères habituels de puissance pour une validation d'essai clinique sont difficiles à atteindre.

17.4.3 EFFETS COGNITIFS ET EMOTIONNELS DE LA STIMULATION DU NST DORSAL DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La stimulation du NST présente des effets spectaculaires sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Ces effets reposent sur le rétablissement du fonctionnement des boucles thalamo-cortico-sous-corticales (voir par exemple Jakobs et al., 2019).

La maladie de Parkinson se caractérise par une perte dopaminergique par réduction de la substance noire. Cette perte entraîne une perturbation en cascade des connexions excitatrices et inhibitrices des boucles cortico-thalamo-sous-corticales que nous avons vues précédemment. En conséquence, la quantité d'information reçue par le cortex moteur est réduite : les connexions excitatrices du STN sont amplifiées, ce qui entraîne une augmentation de l'inhibition du thalamus par le globus pallidus et la substance noire. La connexion du thalamus vers le cortex est alors affaiblie. La stimulation à haute fréquence du NST permet dans ce cas de découpler le STN de ses afférents. Les sorties excitatrices du globus pallidus et de la substance noire vers le thalamus sont réduites, ce qui permet à ce dernier de rééquilibrer le signal envoyé vers le cortex moteur. Cependant, l'effet de la stimulation du NST ne se limite pas aux fonctions motrices : certains de ces effets inattendus ont conduit à l'exploration de la stimulation du NST pour le traitement du TOC.

Les effets non moteurs constatés sont fréquents et peuvent parfois causer problème : une étude portant sur 1398 patients indique qu'un déclin des fonctions cognitives est observé dans 41% des patients après stimulation du NST (Temel et al., 2006). Parmi ces effets constatés, on retrouve en premier lieu la diminution de la fluence verbale (Aybek & Vingerhoets, 2007; Smeding et al., 2006; Voon et al., 2006). Certaines études mentionnent également une amélioration de la flexibilité mentale (Alegret et al., 2001; Witt et al., 2004), de la mémoire de travail ou encore du séquençage visuo-spatial (voir la revue de Gronchi-Perrin & Vingerhoets, 2009).

La stimulation entraîne également des modifications de l'humeur, pouvant aller jusqu'à la dépression dans 8% des cas, et une manie ou hypomanie dans 4% des cas (Temel et al., 2006). Cette modification peut être constatée à la baisse, avec une augmentation de la labilité émotionnelle rapportée par les proches (Smeding et al., 2006). Un cas spectaculaire a décrit un état dépressif majeur aigu et transitoire à la suite immédiate de la stimulation d'une zone proche du NST : cet état dépressif était réversible à l'arrêt de la stimulation, et reproductible (Bejjani et al., 1999). La modification émotionnelle peut se faire également dans l'autre sens : hypomanies en phase aiguë (Kim et al., 2012) ou rires pathologiques (Huang et al., 2018) ont également été constatés. Selon une analyse rétrospective, une perturbation transitoire de l'humeur était présente chez jusqu'à 64% des patients (Gan et al., 2007). D'autres dérangements peuvent concerner l'impulsivité et le contrôle, tels que l'hypersexualité, changement de personnalité, ou l'agressivité (Temel et al., 2006). Enfin, l'apathie, une complication courante de la maladie de Parkinson, peut être aggravée par la stimulation bilatérale (mais non unilatérale) du NST chez les patients, ce qui a été constaté

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

cliniquement et confirmée par des observations chez le rat (Y. Vachez et al., 2020). Les rats stimulés bilatéralement présentaient un déficit de recherche de la récompense.

En 2002, un premier cas est rapporté : deux patients parkinsoniens ayant des antécédents de TOC voient leurs symptômes obsessionnels-compulsifs réduits, passant d'un score Y-BOCS de 26 (TOC sévère) à 5 pour l'un et de 23 (TOC moyen) à 4 pour l'autre, ce qui correspond à des réductions de plus de 80% (Mallet et al., 2002). Plus tard, une autre équipe française rapporte le cas d'un patient atteint de la maladie de Parkinson recevant une stimulation bi-latérale du NST (Fontaine et al., 2004). Ce patient était également atteint de TOC sévère et résistant. La stimulation a eu pour effet d'améliorer les symptômes moteurs de Parkinson. De plus, au bout d'un an après l'implantation, les symptômes du TOC ont également été considérablement réduits, passant d'un score Y-BOCS de 32, indiquant un TOC extrême, à 1 indiquant une absence de TOC, et donc une rémission totale. Ces observations génèrent de l'intérêt pour la stimulation du NST dans le traitement du TOC.

Chez les deux patients de 2002, les électrodes sont localisées plus médialement que prévu dans le NST. Suite à ces constats, l'exploration postopératoire des territoires fonctionnels du NST chez des patients atteints de Parkinson confirmera l'intérêt des effets émotionnels de la stimulation. Ainsi, il a pu être mis en évidence que l'état d'hypomanie était induit par une stimulation antéro-médiale (Mallet et al., 2007). Par la suite, l'essai thérapeutique de stimulation du NST dans le TOC (Mallet et al., 2008) prend pour cible une zone légèrement différente que pour la maladie de Parkinson : non pas le territoire moteur situé en zone dorsale, mais la limite entre territoires cognitifs et limbiques, dans la zone antéro-médiale. Le choix de cette zone est confirmé par des réductions de score Y-BOCS, et peut s'expliquer par les connexions importantes vers le circuit cortico-thalamo-sous-cortical.

17.4.4 RAISONNEMENT POUR LA CIBLE NST DANS LE TOC

En 1999, l'équipe de Bart Nuttin est la première à expérimenter la stimulation cérébrale profonde pour traiter les TOC, en ciblant la capsule interne (B. Nuttin et al., 1999; B. J. Nuttin et al., 2003 pour le suivi de l'étude). Le raisonnement était le suivant : les interventions en psychochirurgie pratiquées jusqu'alors pour le TOC résistant consistaient en la création de lésions bilatérales, notamment au niveau de la capsule antérieure. Ces lésions étant irréversibles et leur succès limité, il était intéressant de développer une solution réversible, ce qui était possible grâce à l'implantation des électrodes de stimulation.

A leur suite, l'équipe de Luc Mallet propose de cibler le NST au lieu de la capsule. Le raisonnement repose sur trois arguments (Mallet et al., 2008):

- La sérendipité : ils ont constaté les effets de réduction des symptômes d'un TOC comorbide chez un patient Parkinsonien implanté dans le NST pour le trouble moteur.
- Un fondement scientifique : les territoires limbiques du cortex impliqués dans le TOC projettent des connexions vers les ganglions de la base, où le NST est un point de convergence. Par ailleurs, le NST est connu pour son rôle d'inhibiteur comportemental.
- Enfin, des raisons pragmatiques : le NST est une cible de petite taille et fortement interconnectée, bien adaptée à la stimulation. Par ailleurs, c'est une cible bien connue des

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

chirurgiens dans le cadre de la SCP dans les troubles moteurs, une thérapie qui a fait ses preuves.

Ils attendent de la stimulation que le NST régule les pensées répétitives qui induisent retard de décision et de l'action dans le TOC, et par là-même une réduction des symptômes.

D'autres observations plus tardives ont confirmé l'implication de l'activité du NST dans les manifestations cliniques du TOC. Bastin et collègues ont analysé l'activité du NST antéro-médial chez deux patients avec TOC en phase aigüe, comparés à des patients ne présentant pas les symptômes en phase aigüe, dans une tâche d'inhibition de type stop-signal (Bastin, Polosan, Piallat, et al., 2014). Ils ont mis en évidence chez les patients en phase aigüe une augmentation significative des oscillations delta et alpha, de 1 à 12 Hz, dans la plupart des contacts présents dans le NST. Les auteurs suggèrent que cette différence reflète à la fois une activité pathologique liée à une sélection répétée et infructueuse des actions, et des mécanismes compensatoires qui maintiennent une trop grande rigidité des fonctions motrices, cognitives et émotionnelles.

Il existe d'autres cibles possibles pour le traitement du TOC par la SCP. Cependant, depuis 2014 et encore à ce jour, la Société Américaine de Neurochirurgie Fonctionnelle et Stéréotactique ainsi que le Congrès des Chirurgiens Neurologues recommandent pour la SCP du TOC sévère et résistant de cibler en priorité le NST de façon bilatérale (Hamani et al., 2014a; Staudt et al., 2021), plutôt que le nucleus accumbens ou le noyau du lit de la strie terminale. La recommandation est dite de classe I, ce qui correspond à un niveau élevé de certitude clinique. La cible NST est considérée comme la plus sûre, en raison de la solidité des études réalisées : le NST est la seule cible pour laquelle au moins une étude de niveau I (Mallet et al., 2008) a été réalisée avec randomisation, essai clinique contrôlé et méta-analyse, étude à laquelle s'ajoutent deux autres études de niveau II (Polosan et al., 2019; Tyagi et al., 2019a).

17.5 EFFETS DE LA STIMULATION DU NST DANS LE TOC

17.5.1 EFFETS CLINIQUES

Afin de mesurer les effets cliniques de la stimulation, on évalue la réduction des symptômes du TOC par une baisse du score YBOCS : le patient est considéré répondant dès lors que le traitement entraîne une baisse de 35% du score (et partiellement répondant pour une baisse de 25 à 35%). Dans l'étude de Polosan et collègues (Polosan et al., 2019) les scores Y-BOCS avant et après stimulation chronique montre une baisse significative, d'un score de 34 à un score de 20 en moyenne avec 7 patients répondants et 1 patient partiellement répondant sur les 12 participants. Ce score est à comparer avec la moyenne du taux de réponse des patients, toutes cibles de stimulation confondues, aux environs de 50% (de Koning et al., 2011). Une autre étude de suivi de cohorte de long-terme (Chabardes et al., 2020) montre des résultats positifs, avec 14 patients répondants sur 19 et un score GAF (Global Assessment of Functioning), utilisé pour mesurer le degré de fonctionnement psychologique, social et professionnel, significativement amélioré de 92 – passant d'une moyenne de 34.1 ± 3.9 (altération ou déficience majeure dans plusieurs domaines) à 66.4 ± 18.8 (quelques symptômes légers).

Le score de dépression avant/près stimulation chronique du NST a également été mesuré sur l'échelle MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), ainsi que le niveau de

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

fonctionnement au travail, social et familial par l'échelle Sheehan Disability Scale (SDS), mais aucun effet significatif de la stimulation n'a été constaté (Mallet et al., 2008).

Cependant, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants, la stimulation du NST dans le TOC a de nombreux effets qui ne sont pas capturés par les scores cliniques, notamment au niveau émotionnel, mais aussi au niveau sensoriel ou encore moteur. Il n'existe pas à ce jour de résultat publié concernant l'impact de la stimulation du NST sur la qualité de vie générale des patients, cependant un essai clinique en ce sens est en cours au CHUGA (University Hospital, Grenoble, 2022), afin d'évaluer l'effet du traitement au-delà de la symptomatologie.

17.5.2 EFFETS ÉMOTIONNELS

On connaît les effets sur l'humeur de la stimulation du NST dorsal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (voir par exemple Accolla & Pollo, 2019; Campbell et al., 2012; Castrioto et al., 2014; Okun et al., 2014), et c'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquels la stimulation du NST a été explorée pour le TOC (Chabardès et al., 2013). En raison des symptômes émotionnels et affectifs dans le TOC, ces aspects ont été bien documentés dans cette pathologie également.

Dans un rapport de cas concernant un patient avec TOC résistant depuis 30 ans et implanté dans le NST antéromédial, malgré des effets secondaires moteurs indésirables, l'amélioration de l'humeur a été dans un premier temps indéniable (Mulders et al., 2017). Cette patiente souffrait d'une humeur basse, d'une anhédonie et d'attaques de panique, sans pour autant être diagnostiquée d'une dépression ou d'un trouble anxieux. Après différents réglages rendus obligatoires par l'apparition des effets moteurs, la patiente a souffert de changements d'humeur qui n'était pas soulagés par la pharmacothérapie ni la psychothérapie, allant jusqu'à des pensées suicidaires et une tentative de suicide. En raison de tous les effets négatifs, il a été décidé de déplacer la cible de stimulation vers la cible capsule ventrale/striatum ventral.

Une autre étude randomisée en double-aveugle portant sur la présentation de stimuli visuels à valence émotionnelle a montré chez 10 patients TOC que la stimulation du NST (Polosan et al., 2019) augmentait les notations positives des stimuli positifs de faible et diminuait les notations négatives des stimuli négatifs de faible intensité. Cela semble indiquer la création d'un biais émotionnel positif pour les stimuli de faible valence émotionnelle. Par ailleurs, les changements dans la symptomatologie avant et après implantation étaient liés avec le biais négatif présent chez les patients. La stimulation pourrait modifier ce biais négatif et améliorer la perception des stimuli négatifs, contribuant ainsi à l'amélioration des symptômes.

Enfin, dans une autre étude comparant des enregistrements du NST effectués chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et des patients atteints de TOC (Buot et al., 2020), le NST présente une augmentation de l'activité theta à la présentation de stimuli déplaisants comparés à des stimuli neutres. Par ailleurs, les patients TOC seuls présentaient également une augmentation de l'activité theta dans les stimuli plaisants par rapports aux stimuli neutre, ce qui semble montrer que chez ces patients le traitement émotionnel est hyperactif. En effet, chez ces patients, une corrélation positive a été observée entre l'activité theta liée aux émotions et la sévérité des symptômes.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

17.5.3 EFFETS COGNITIFS : MODULATION DE L'ACCUMULATION D'ÉVIDENCE, AMÉLIORATION DE LA FLEXIBILITÉ COGNITIVE, AUGMENTATION DE L'IMPULSIVITÉ ET DE L'INTOLÉRANCE AU DÉLAI

Une étude randomisée en double aveugle menée chez des patients TOC et des sujets sains montre que la stimulation augmente l'impulsivité et l'intolérance au délai (Voon et al., 2017). Dans cette étude, l'impulsivité réflexive a été mesurée avec une tâche d'inférence perceptuelle (tâche des perles), avec un besoin significativement plus élevé d'accumulation d'évidence visuelle chez les patients non-stimulés par rapport aux patients stimulés. Par ailleurs, l'intolérance au délai a été mesurée par une tâche de dévaluation du délai dans l'obtention d'une récompense monétaire : les patients stimulés dévaluent le délai de façon significativement plus élevée que les patients non stimulés. La stimulation du NST a eu pour effet de rapprocher les résultats comportementaux des patients de ceux des sujets sains.

Par ailleurs, chez les patients souffrant de TOC, la stimulation du NST module le seuil de l'accumulation d'information perceptuelle dans une tâche d'inférence probabiliste de type « beads task » (Voon et al., 2017). Cette tâche est intéressante car elle nécessite l'intégration d'information visuelle pour prendre une décision, cependant il s'agit d'une décision d'inférence probabiliste, qui nécessite donc un calcul, et non d'une catégorisation visuelle.

Enfin, dans une étude comparant la stimulation du NST à la cible VC/VS (Tyagi et al., 2019a), la cible NST a montré une amélioration significative de la flexibilité cognitive, mesurée avec la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Intra-Extra Dimensional Set-Shift task.

17.5.4 EFFETS MOTEURS : RÉDUCTION DE L'INHIBITION MOTRICE, POSSIBILITÉ D'EFFETS INDESIRABLES

Il est attendu, en raison de la fonction du NST dans les fonctions motrices, que la stimulation chez les patients peut avoir des effets moteurs, notamment en raison du placement des électrodes à proximité de la zone dorsale du NST. Mulders et collègues ont notamment rapporté un cas clinique dans lequel, malgré un effet indéniable de la stimulation sur l'humeur générale du patient, la stimulation a dû être interrompue en raison de forts effets indésirables tels qu'une hyperkinésie bilatérale, des dyskinésies et des mouvements choréatiques importants des bras et des jambes (Mulders et al., 2017). Par la suite, le patient a été réopéré afin de déplacer la stimulation vers la cible capsule ventrale/striatum ventral.

Une autre étude a mis en évidence la modulation de l'inhibition motrice dans le TOC, qui est réduite par la stimulation du NST d'après une tâche de type stop-signal (Kibleur et al., 2016a). La réponse électroencéphalographique relative à cette inhibition motrice était également modifiée en fonction.

17.5.5 ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Malgré de bons résultats d'ensemble, la procédure n'est pas sans risques et des événements indésirables ont été reportés (Mallet et al., 2008). Les plus sérieux sont liés à la neurochirurgie et ne sont donc pas propres à la stimulation du NST : des cas d'hémorragie cérébrale et des infections nécessitant le retrait de l'électrode. Des paresthésies ont été constatées, une asymétrie faciale, une

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

dysarthrie (trouble de l'exécution de la parole), et une dysphagie (trouble de la déglutition). D'autres effets cognitifs que ceux mentionnés précédemment ont également été constatés, mais la mesure neuropsychologique structurée de ces effets n'a pas donné de résultat statistiquement significatif chez l'ensemble des patients.

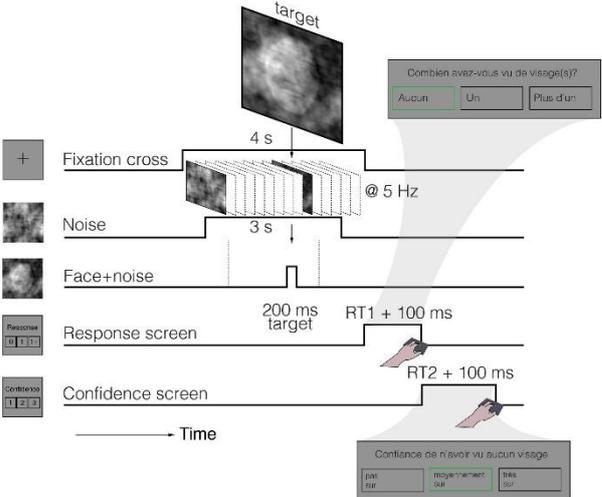
18 PREENREGISTREMENT DE L'ETUDE 2

The following protocol has been published in the Open Science Framework.

Title	“An evidence accumulation account of perceptual consciousness and associated confidence”
Date of creation	February 11, 2020 - Modification February 26, 2023 (embargo completed)
Contributors	Nathan Faivre, Audrey Kist, Michael Pereira, and Mircea Polosan
Description	The subthalamic nucleus (STN) is known to play a role in motor control, and recent evidence suggests that it might also be involved in decision making. Here, we want to modulate STN activity using deep brain stimulation (DBS) to document its role during perceptual awareness and related confidence. Participants will be asked to detect face stimuli of different intensities among visual noise and report confidence in their detection performance.
Hypotheses	<p>Hypotheses on behavioral results:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H1: the decision criterion is more liberal ON stimulation, as reflected by a leftward shift of the psychometric curve, and a higher intercept (i.e., more false alarms, defined as a participant reporting seeing a face when none is actually presented). - if H1 is true, then H2: confidence is lower ON stimulation for no responses according to a bounded evidence accumulation model (Pereira et al., 2022). <p>Comparison of behavioral results between patients and controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H3: Face detectability is better in controls vs. patients, as reflected by a lower detection threshold; detection criterion is more conservative in patients (Hauser, Moutoussis, et al., 2017). - H4: metacognitive performance is higher in controls vs patients (Hauser, Allen, et al., 2017) <p>Hypotheses on EEG results:</p> <ul style="list-style-type: none"> - H5: a bounded evidence accumulation model will be fitted to ERP components that are modulated by DBS (e. g. Pereira et al., 2022). We expect DBS to modulate primarily decision bounds (Frank et al., 2007)
Study	
Study type	Experiment - A researcher randomly assigns treatments to study subjects, this includes field or lab experiments. This is also known as an intervention experiment and includes randomized controlled trials.
Blinding:	For studies that involve human subjects, they will not know the treatment group to which they have been assigned. Personnel who interact directly with the study subjects (either human or non-human subjects) will not be aware of the assigned treatments. (Commonly known as “double blind”).
Additional blinding	This is a double-blind study, in which both patients and experimenters will ignore in which DBS condition the experiment is taken. The experimenter who sets up the EEG cap will know based on EEG artifacts whether DBS is ON or OFF. This experimenter will not interact with the participant. Another experimenter blind to EEG data will give instructions.
Study design	The experimental paradigm is described in the attached figure.

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

	 <p>The corresponding scripts are available here: https://gitlab.com/michael.pereira/perithr-faces/-/tree/master/protocol All scripts defining the experimental protocol will be made public upon publication.</p>
Randomization	The order of DBS condition (ON then OFF vs. OFF then ON) will be counterbalanced across participants. The healthy controls will perform only one session, without randomization. Stimulus intensities and catch trials will be randomized within each block.
Data	
Explanation of existing data	There is no existing data at the time of preregistration. The first patient is planned on 27/02/2020.
Data collection procedures	Patients will be OCD patients with STN DBS followed in Grenoble University Hospital, with Inclusion and exclusion criteria defined previously (Voon et al., 2017). Patients will take the experiment at the University Hospital in Grenoble over two consecutive days, one day ON stimulation, the other OFF stimulation. The night in between sessions will serve as a washout DBS period. Healthy participants will be recruited among the Grenoble Alpes University community, matched to patients for age, gender, and education. They will take the experiment only once at the Laboratoire de Psychologie and Neurocognition (UMR5105).
Sample size	A maximum of 16 patients will be recruited as part of the clinical trial. A corresponding number of healthy participants will be recruited as controls, matched to the patients for age, gender, and education.
Sample size rationale	This is the sample of available OCD patients treated by DBS followed by Prof. Polosan.
Stopping rule	We will stop data collection when all available patients have been recruited, with a maximum of 16.
Data exclusion	Trials contaminated by EEG artifacts (eyeblinks, movements) based on visual inspection and independent component analysis will be excluded.
Variables	
Manipulated variables	DBS will be turned either ON or OFF, blindly to patients and experimenters.
Measured variables	- Detection response ("How many faces did you see? 0, 1, 1+") and corresponding response time

Rôle du NST dans les processus décisionnels dans le TOC

Annexes

	<ul style="list-style-type: none">- Confidence response ("unsure", "maybe", "sure") and corresponding response time- Signal strength (intensity of the face with respect to the background noise)- EEG signal (brainamp actichamp 96 electrodes)- Vertical and horizontal EOG signal
Analysis Plan	
Statistical models	Detection performance will be analyzed as a function of stimulus intensity using mixed-effects logistic regressions. Metacognitive performance will be analyzed according to second-order signal detection theory (Maniscalco & Lau, 2012). EEG signal will be analyzed with mixed-effects linear regressions using in-house matlab and R scripts.
Inference criteria	We will use a criterion of $p = 0.05$ or $BF = 3$.
Exploratory analysis	<ul style="list-style-type: none">- metacognitive performance is higher ON stimulation, as defined by meta d-prime- unlike the EEG signatures of perceptual processing (e.g., N170), EEG components reflecting evidence accumulation and decision making (e.g., CPP, P300) are modulated by DBS- correlations between behavioral results (e.g first and second-order performance ON and OFF stimulation) and neuropsychological scores (e.g YBOCS) will be performed to assess the impact of the pathology on our task.