

Étude de la variabilité interindividuelle de la variation contingente négative (VCN)

M. Crasson^{1*}, M. Lembrechts², A. El Ahmadi³, J.J. Legros⁴, M. Timsit-Berthier⁵

¹ Université de Liège, unité de psychoneuroendocrinologie, B-35, CHU, 4000 Liège, Belgique ;

² Laboratoire universitaire de psychophysiology cognitive appliquée, hôpital du Petit-Bourgogne, 84, rue du Professeur Mahaim, Liège, Belgique ; ³ Université de Liège, mathématiques appliquées à la psychologie et à la pédagogie, faculté de psychologie et des sciences de l'éducation, Liège, Belgique ; ⁴ Université de Liège, unité de psychoneuroendocrinologie, B-35, CHU, 4000 Liège, Belgique ; ⁵ Laboratoire universitaire de psychophysiology cognitive appliquée, hôpital du Petit-Bourgogne, 84, rue du Professeur Mahaim, Liège, Belgique

(Reçu le 23 novembre 2000 ; accepté le 5 juin 2001)

Résumé – L'utilisation clinique de la variation contingente négative (VCN) nécessite le choix d'un protocole standardisé, la constitution de données normatives et la prise en considération de sa variabilité intra- et inter-individuelle. C'est dans ce but que nous avons enregistré la VCN chez 86 sujets de contrôle (44 hommes et 42 femmes, âgés de 18 à 62 ans [âge moyen : 34 ± 13 ans]). Le paradigme consiste en un temps de réaction avec signal avertisseur, l'intervalle entre S1 et S2 étant de 1 seconde. Le rôle de cet intervalle inter-stimulation a par ailleurs été analysé dans un groupe de 12 sujets par la comparaison de deux enregistrements effectués avec un intervalle de 1 et 3 secondes. Non seulement l'amplitude de la VCN, sa morphologie, sa distribution topographique, mais également son mode de résolution et son évolution dynamique au cours de l'enregistrement ont été étudiés. Il en est de même pour les performances et leurs interactions avec les variables électroencéphalographiques. Nos résultats soulignent l'importance de l'âge, du sexe et des facteurs psychologiques dans la variabilité de la VCN. Ainsi, l'amplitude de la VCN (M1 et M2) augmente et sa distribution topographique se modifie avec l'âge. Les hommes ont des temps de réaction plus rapides que les femmes et des P300 post-S1 moins amples. Par ailleurs, le stress lié aux événements de vie ainsi que le niveau d'anxiété actuelle des sujets sont associés à une diminution d'amplitude de la VCN. Ces données peuvent être mises en relation avec celles obtenues au niveau du protocole P300 qui avaient fait l'objet d'une précédente publication (Lembrechts et al., 1995). © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

âge / anxiété / groupe de référence / sexe / variabilité interindividuelle / variation contingente négative (VCN)

Summary – **Interindividual variability of negative contingent variation (CNV).** The use of CNV in clinical practice requires the choice of a standardised protocol, the constitution of reference normative data and the consideration of intra- and interindividual variability. For this purpose, we recorded CNV in 86 control subjects (44 men and 42 women, 18 to 62 years old (mean age = 34 ± 13 years) during a reaction time paradigm with a warning signal and a 1-second

*Correspondance et tirés à part : Tél./fax : 04 366 77 78.
Adresse e-mail : mcrasson@ulg.ac.be (M. Crasson).

S1-S2 interval. Moreover, the role of inter-stimulation interval was analysed in a group of 12 subjects through the comparison of recordings made with 1- and 3-second intervals. The CNV amplitude, its morphology and topographic distribution as well as its resolution mode and evolution through the recording were studied. The subjects' performances and their interactions with electroencephalographic data were also included in the analyses. Our results underscore the contribution of age and gender and psychological factors to CNV variability. CNV amplitude (both M1 and M2) increased and changed topographic distribution toward more central sites in older. Men had faster reaction times than women and lower post-S1 P300. Moreover, the life events-related stress and the subject's current anxiety level were accompanied by a decreased CNV amplitude. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

age / anxiety / contingent negative variation (CNV) / gender / interindividual variability / reference group

INTRODUCTION

La variation contingente négative (VCN) est un phénomène électrophysiologique complexe qui se développe au cours d'une tâche demandant une activité cognitive accompagnée d'une décision avec ou sans activité motrice.

Mise en évidence par G. Walter en 1964 [1], elle a constitué la première étape de la découverte des « Potentiels cognitifs » mais près de 40 ans après sa première description, elle suscite encore bien des questionnements sur son intérêt en psychophysologie et en psychopathologie. En particulier, sa difficulté d'enregistrement lorsqu'on augmente la fenêtre d'observation au-delà de 4 à 6 s et sa grande variabilité d'amplitude et de topographie intra- et inter-individuelle la rendent suspecte aux yeux de certains chercheurs et cliniciens à la recherche de « marqueurs » précis et rigoureux, de processus cognitifs spécifiques.

La VCN se développe au niveau des régions antérieures du scalp lorsque deux stimulations successives, délivrées dans un intervalle de temps fixe, déterminent la réalisation d'une tâche, le plus souvent une réponse motrice qui met fin à la deuxième des stimulations. Le protocole classique est donc un temps de réaction avec signal avertisseur.

La VCN ne constituerait pas un phénomène unitaire mais elle représenterait la conjonction de plusieurs ondes constituées par les potentiels évoqués par les deux stimuli successifs (annonciateur [S1] et impératif [S2]). L'augmentation de l'intervalle S1-S2 (de 1 à 4 s par

exemple) fait en effet apparaître deux ondes distinctes. Habituellement, la négativité s'interrompt après la survenue de la deuxième stimulation. Parfois, elle persiste au-delà de cette stimulation et il existe une négativité post-impérative (PINV).

Les mesures

Les mesures que l'on peut effectuer sur la VCN sont multiples. Quatre paramètres ont été particulièrement étudiés dans la littérature : l'amplitude, la morphologie, le mode de résolution et la répartition topographique. Ces paramètres varient en fonction de nombreux facteurs liés tant aux particularités du protocole expérimental (conditions de stimulation, difficulté de la tâche, longueur de l'intervalle S1-S2, durée de l'enregistrement) qu'aux singularités du sujet (âge, motivation, attention portée aux stimulations, intention d'agir, niveau de vigilance, personnalité).

Ainsi, l'*amplitude* de la VCN diminue¹ avec la répétition des stimulations et peut même s'annuler lorsqu'une tâche est apprise et que la performance se maintient de façon automatique [2, 3]. Cette habituation de la VCN se traduit aussi par une augmentation de la positivité après S2 [4]. L'amplitude de la VCN diminue également lorsque la tâche devient trop complexe, lorsque la probabilité d'apparition de S2 se réduit et lorsque l'intervalle S1-S2 augmente [5]. En revanche, elle augmente lorsque l'attention du sujet est mobilisée de manière accrue, soit du fait de la complexité du stimulus impératif, soit parce qu'une réponse motrice

¹ Il est habituel dans la littérature de la VCN de dire que l'amplitude de la VCN diminue lorsque son voltage devient moins négatif et qu'elle augmente lorsque son voltage devient plus négatif.

est demandée, surtout si elle doit être rapide ou si elle requiert davantage d'effort musculaire [5-10]. L'amplitude de la VCN fait donc intervenir des facteurs liés à la modulation de l'attention et à l'attitude du sujet envers la tâche. Elle est par ailleurs variable en fonction des variations de vigilance (privation de sommeil, endormissement) [11, 12] ou encore des variations circadiennes des performances [13]. La consommation de caféine ou de tabac [14], la consommation d'alcool [15] sont également des facteurs susceptibles de faire varier l'amplitude de la VCN.

L'amplitude de la VCN dépend également de la personnalité des sujets. C'est ainsi que les sujets de personnalité introvertie ont tendance à développer une VCN de faible amplitude, qui augmente avec la répétition des stimulations à la différence des sujets de type extraverti [16-18]. Les sujets qui présentent un haut niveau de « d'anhédonie physique » [19] réagissent à des stimuli qui ont acquis une valence affective par la diminution ou la stabilité de l'amplitude de la VCN alors que les sujets « hédoniques » présentent pour ce type de stimuli une augmentation d'amplitude [20-23]. Le stress et l'anxiété sont également des variables psychologiques qui ont été mises en relation avec l'amplitude de la VCN et ce dès les premiers travaux sur la VCN. Déjà en 1965, Walter reconnaissait l'importance de l'anxiété dans la génération de la VCN et constatait chez les patients très anxieux soit une VCN absente soit une VCN qui n'apparaissait qu'après une présentation prolongée des couples de stimulations [6]. Knott et Irwin décrivent une diminution de l'amplitude de la VCN chez des sujets contrôles anxieux [24] et interprètent l'anxiété situationnelle comme une incapacité des dendrites apicales à se dépolariser en raison d'un effet de saturation (« effet plafond ») [25, 26]. L'anxiété peut également être mise en relation avec les processus attentionnels et la réduction d'amplitude de la VCN interprétée comme un phénomène de distraction qui détourne le sujet de la tâche expérimentale [27]. D'autres travaux ont montré des variations dans la relation entre l'amplitude de la VCN, le stress et l'anxiété des sujets en fonction de la complexité de la tâche [28] ou la nature du stress imposé [29-31]. D'une façon générale, on peut dire que l'anxiété diminue l'amplitude de la VCN [32]. L'anxiété et le stress influencent également son mode de résolution, la PINV en l'occurrence [33, 34].

Enfin, l'on ne doit pas oublier que le sujet lui-même, lorsqu'il est en situation de *biofeedback*, peut apprendre à augmenter ou diminuer l'amplitude de cette onde négative [35].

La morphologie de la VCN ne peut être étudiée que lorsque l'intervalle entre S1 et S2 est bref. Ainsi, la VCN de type A est caractérisée par une ascension rapide après S1 suivi d'une négativité en plateau jusqu'à S2. Cet aspect particulier a été mis en relation avec un sentiment d'incertitude et il a été observé préférentiellement chez des sujets peu réactifs aux psychostimulants en particulier à la dextro-amphétamine. La VCN de type B s'exprime par une augmentation graduelle du voltage dont le maximum se situe juste avant S2. Cet aspect est observé chez des sujets confiants dans leur compétence [5].

Le *mode de résolution* de la VCN est lié à l'attitude du sujet envers l'expérience et à la façon dont il la vit. Ainsi, lorsque le sujet a confiance en ses capacités de réaliser la tâche qu'on lui demande, la négativité s'interrompt brusquement après la survenue de S2. En revanche, lorsqu'il n'est pas sûr de lui ou lorsque le protocole expérimental lui impose des difficultés, le voltage négatif persiste après S2 et une PINV apparaît [33, 34, 36]. Celle-ci est à mettre en relation avec une perte de contrôle de la situation expérimentale et avec un état de stress [37].

Tous les auteurs s'accordent à dire que la *distribution topographique* de la VCN est large, maximale au vertex dans l'axe antéro-postérieur et symétrique bilatéralement sur les deux hémisphères. L'étude en magnétoencéphalographie indique une distribution des sources de la VCN dans les aires motrices, sensorielles et associatives, mais cette distribution présente une large variabilité interindividuelle [38]. Des enregistrements par électrodes profondes implantées chez l'animal et chez l'homme ont montré que de nombreuses aires sous corticales sont impliquées pendant cette tâche de préparation motrice, en particulier le système thalamique diffus [39], le noyau caudé et la substance noire [40]. Ces activations apparaissent de façon synchrone dans des régions largement distribuées dans le cortex et le sous-cortex et font évoquer une activation parallèle et interdépendante [41].

Des différences de topographie peuvent cependant se présenter en fonction du type de tâche. Ainsi, elle apparaît davantage frontale dans sa partie tardive lorsque la tâche est cognitive plutôt que motrice [42].

Tout comme son amplitude, la distribution topographique de la VCN varie avec les processus de maturation et de vieillissement. Ainsi, entre 6 et 12 ans, la VCN présente une prédominance postérieure avec une latence et une durée de la partie tardive augmentées [43, 44]. Elle devient plus ample au niveau des régions

antérieures entre 12 et 18 ans et n'apparaît dans son aspect adulte, maximale au vertex, qu'après 15 ans [45]. Elle augmente d'amplitude chez des sujets âgés de 62 à 68 ans (1998) alors qu'il existerait une diminution d'amplitude après 70 ans, principalement dans sa partie précoce et au niveau des régions frontales [47]. Cette réduction d'amplitude peut également s'accompagner d'une variation post-impérative négative [48].

L'interprétation de la VCN

L'interprétation de la VCN a donné lieu à des hypothèses différentes selon que l'on se réfère à des concepts psychologiques, neurochimiques et/ou neurophysiologiques.

Point de vue psychologique

D'un point de vue psychologique, trois types d'interprétation ont été proposés. Tout d'abord, la VCN a été interprétée de façon holistique. Grey Walter [1] y a vu la traduction électrophysiologique d'une capacité neuronale à associer deux stimulations et l'a mise en relation avec une attitude particulière qu'il a nommée « expectative ». D'autres auteurs l'ont associée à l'intention d'agir [49] à un état de motivation générale [7, 50] ou encore une capacité de mobiliser l'attention volontaire. À ce propos, il est intéressant de signaler le modèle théorique développé par Tecce en 1972 [5] qui postule que l'amplitude de la VCN varie de façon linéaire avec les processus d'attention volontaire et de façon curvilinéaire avec le niveau d'éveil. D'après ce schéma, l'amplitude de la VCN est d'autant plus grande que l'on s'approche du niveau « optimum » de vigilance, niveau en deçà ou au-delà duquel elle tend à diminuer. Ce schéma peut se vérifier dans des protocoles de VCN de durée suffisamment longue [51].

D'autres interprétations plus analytiques ont été développées et la VCN a pu être considérée comme une succession de composantes élémentaires suscitées par chacune des stimulations [52]. Ainsi, deux processus différents se développeraient entre S1 et S2 :

- un processus d'activation de type « réaction d'orientation » engendré par la survenue de S1 ;
- des processus de préparation motrice et d'attention sélective qui visent à faciliter la réception de la stimulation impérative [53, 54].

Ces différents processus se terminent habituellement rapidement après S2 pour laisser la place à un état stable de repos jusqu'à la survenue du couple de stimulations suivant [55].

Enfin, la VCN a pu être également considérée comme la résultante de plusieurs processus se développant simultanément. Ainsi Karrer et Ivins [44] ont interprété les variations négatives de potentiel comme l'expression d'une intention d'agir et les variations positives comme la traduction de l'inhibition des réponses motrices parasites, tandis que pour Grossberg [56] ces variations de potentiels traduisent, à chaque instant, l'interaction subtile de deux sous-systèmes, le premier qui traite les événements attendus (système d'attention qui correspond à des déflexions de polarité négative) et le second qui traite les événements inattendus (système d'orientation qui donne naissance à des potentiels de polarité positive).

Point de vue neurobiologique

Au niveau neurobiologique, on pense actuellement que la VCN est surtout d'origine neuronale bien qu'il existe vraisemblablement une participation gliale dans la genèse de certaines composantes, en particulier de la PINV [57]. Elle serait la résultante des potentiels post-synaptiques d'excitation et d'inhibition de longue durée (s-EPSP et s-IPSP) qui se développent tout particulièrement dans le cortex frontal granulaire [58-60]. En résumé, l'amplitude de la VCN traduit, dans une certaine mesure, le tonus des systèmes cholinergiques et catécholaminergiques [61-63]. D'un point de vue fonctionnel, elle traduirait un mécanisme d'activation, de liaison, d'assemblage du réseau neuronal et se différencierait ainsi des potentiels de polarité positive (tels la P300) qui exprimeraient un mécanisme de désassemblage [64].

Point de vue neurophysiologique

D'un point de vue neurophysiologique, Birbaumer et al. [65] et Elbert [66] ont développé des hypothèses qui permettent, dans une certaine mesure, de faire la synthèse entre ces différentes interprétations. D'après ces auteurs, les potentiels en relation avec les événements (ERPs) reflètent d'une façon générale l'excitabilité du réseau neuronal cortical. Ainsi, la VCN, en relation avec la dépolarisation des arbres dendritiques apicaux des cellules pyramidales traduirait l'intensité et la répartition spatiale des ressources mises en œuvre dans les assemblées de neurones pour faciliter le traitement des informations et mobiliser l'attention. Et, en particulier, l'amplitude de la VCN qui dépend des boucles de régulation cortico-sous-corticale serait en relation avec le seuil d'excitabilité des assemblées de neurones responsables de certaines activités cognitives.

Utilisation clinique

L'utilisation clinique de la VCN requiert un certain nombre de contraintes méthodologiques. Schématiquement, trois d'entre elles doivent être spécifiées. Elles concernent : a) le choix d'un protocole standard, b) l'utilisation de mesures standardisées, c) la prise en compte de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle.

Choix d'un protocole standard

La première difficulté méthodologique réside en effet dans le choix d'un paradigme VCN standard. Le protocole classique consiste en la présentation d'un stimulus avertisseur (S1) suivi 1 à 2 s plus tard d'un stimulus impératif (S2). Les stimuli présentés peuvent être de différentes natures, visuelle, auditive, visuelle et auditive, voire olfactive, tel le paradigme récemment proposé par Lorig et ses collaborateurs [67]. Différents paradigmes ont été élaborés ces dernières années. Certains mettent en jeu plusieurs tâches simultanées (ex : paradigme de distraction [68]) ou d'autres font intervenir des tâches différentes se présentant de façon alternative (paradigme go/no go, stimuli aversif/neutre, intervalle inter-stimulation variable [29]) ou encore des tâches destinées à étudier séparément ou simultanément plusieurs potentiels évoqués (paradigme « double priming » [69]). Par ailleurs, quel que soit le protocole, on a eu tendance à augmenter l'intervalle inter-stimuli à 3 ou 4 s dans le but de faire ressortir les deux principales composantes de la VCN. Mais on perdait alors bien souvent la possibilité d'étudier sa morphologie et son mode de résolution. Par ailleurs, il faut souligner que plus l'intervalle entre S1 et S2 est long, plus longue doit être la constante de temps de l'amplificateur utilisé, plus étendue doit être la fenêtre d'observation et plus grand est le danger de voir alors apparaître des artefacts.

Utilisation de mesures standardisées

Le choix des mesures pertinentes de la VCN, dans le but d'une utilisation clinique doit être basé sur la sélection des mesures les plus sensibles à la psychopathologie pour tenter d'éclairer le fonctionnement affectivo-cognitif des sujets enregistrés. C'est à l'amplitude de la VCN au vertex que la plupart des auteurs se sont surtout intéressés, puis à son mode de résolution [55, 70] et à sa morphologie [5]. L'étude dynamique de la VCN (évolution de son amplitude au cours de l'enregistrement) s'est également montrée intéressante de même que sa distribution topographique [64].

Prise en compte de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelle

La variabilité intra-individuelle et inter-individuelle de la VCN a souvent été dénoncée comme un facteur susceptible de limiter son application clinique. Certes, la VCN peut se présenter comme un phénomène relativement stable chez un même individu, quand on se donne la peine de standardiser les conditions d'enregistrement et de contrôler les différences socioculturelles [71-73]. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle et il est nécessaire, si l'on veut obtenir des valeurs de référence, d'enregistrer un échantillon important de sujets en bonne santé. Cette démarche est indispensable si l'on veut apprécier la variabilité intrinsèque des paramètres de mesure, contrôler l'influence de variables biologiques les plus élémentaires telles que l'âge et le sexe, nuancer et caractériser les résultats obtenus en fonction de facteurs individuels et circonstanciels comme l'anxiété actuelle du sujet, sa motivation à réaliser la tâche, le contexte socio-affectif dans lequel il évolue et ses traits de personnalité.

Le but de ce travail est de construire des valeurs de référence à partir de données obtenues dans un groupe contrôlé assez important et hétérogène pour qu'il soit représentatif de la population générale et d'en analyser la variabilité intra- et inter-individuelle. Le protocole que nous avons utilisé consiste en un temps de réaction avec signal avertisseur, l'intervalle entre S1-S2 étant de 1 s. Conformément à la littérature, l'amplitude, la morphologie de la VCN et les performances réalisées ont été étudiées. Plus spécifiquement dans notre laboratoire, son mode de résolution et son évolution dynamique au cours de l'enregistrement ont été ajoutés aux analyses qui ont pris en considération les variations de ces paramètres en fonction de l'âge, du sexe des sujets ainsi qu'en fonction de variables psychologiques et psychosociales.

Enfin, ce travail a été réalisé afin de proposer à ceux qui désirent utiliser la VCN dans une perspective clinique des critères de « normalité » pour en faciliter son évaluation.

Par ailleurs, dans le désir de savoir si l'on pouvait extrapoler nos résultats à ceux qui sont obtenus avec d'autres paradigmes VCN utilisant un intervalle de temps plus long, nous avons analysé le rôle de l'intervalle inter-stimulation (ISI) dans un groupe de 12 sujets chez lesquels nous avons pratiqué deux enregistrements de la VCN en utilisant successivement un intervalle de 1 et de 3 s et nous avons comparé leurs résultats.

MÉTHODOLOGIE

Population

L'étude princeps concerne l'analyse détaillée des relations entre paramètres de la VCN, temps de réaction et facteurs psychologiques. Elle a porté sur 97 sujets. Onze d'entre eux ont été éliminés pour diverses raisons : présence d'artefacts ($n = 4$), ralentissement de l'EEG de base ($n = 3$), mauvaises performances comportementales ($n = 4$). Ainsi, 86 sujets (44 hommes et 42 femmes) âgés de 18 à 62 ans (âge moyen = $34,1 \pm 13,5$) ont été retenus : 37 d'entre eux avaient entre 18 et 25 ans, 14 entre 26 et 40 ans et 35 entre 41 et 62 ans. Il n'y avait pas de différence d'âge significative selon le sexe ($35,1 \pm 12,9$ ans chez les femmes contre $33,2 \pm 14,1$ chez les hommes, $p = 0,51$, $df = 1,85$). Parmi ces sujets, 17 étaient membres du personnel de l'hôpital, les autres avaient été recrutés par annonce. Soixante-douze ont répondu aux échelles psychologiques décrites ci-après.

Tous ces sujets étaient en bonne santé, sans antécédents neurologiques ou psychiatriques et sans difficultés d'audition. Ils venaient tous au laboratoire pour la première fois et ils étaient rémunérés. Ils ne recevaient aucune information préalable sur les détails de la procédure expérimentale. Les sujets de sexe féminin étaient enregistrés en dehors de la période menstruelle.

On doit signaler que la P300 a été également enregistrée dans cette population et les résultats de cette étude ont déjà fait l'objet d'une publication [74]. Par ailleurs, comme nous nous sommes intéressés au rôle que jouait l'intervalle inter-stimuli (S1-S2) dans le développement des différentes parties de la VCN, nous avons enregistré 12 sujets supplémentaires – 12 hommes de 22 à 48 ans (âge moyen : $25,5 \pm 7,24$ ans) – chez lesquels nous avons enregistré deux VCN successives, la première avec un intervalle S1-S2 de 3 s et la deuxième avec un intervalle S1-S2 de 1 s. L'ordre de passation était toujours le même chez les 12 sujets : VCN 1 s, VCN 3 s.

Paradigme expérimental

VCN avec S1-S2 = 1 s

La VCN est obtenue lors de l'exécution d'une tâche de temps de réaction simple précédée d'un signal avertisseur, le sujet étant confortablement installé dans un fauteuil, les yeux fermés pendant toute la durée de l'enregistrement afin de réduire les artefacts oculaires.

Le stimulus avertisseur (S1) est un son bref de 1 000 Hz (64 dB, 50 ms), délivré par un haut-parleur

situé en face du sujet. Le stimulus impératif ou signal d'exécution (S2) est constitué d'une série de flashes (fréquence = 18 c/s, intensité = 0,18 Joules/flash) que le sujet doit arrêter à l'aide d'un bouton-poussoir. L'intervalle inter-stimuli (entre S1 et S2) est fixé à 1 s tandis que la présentation des couples de stimuli S1-S2 est séparée d'un intervalle pseudo-aléatoire qui s'étend de 7 à 25 s.

En moyenne une cinquantaine de couples de stimulations est délivrée afin de pouvoir extraire 32 essais non artefactés.

Ce protocole a été mis au point à la suite d'une réunion de consensus réalisée en collaboration avec des laboratoires hollandais et anglais, spécialisés dans les explorations fonctionnelles en psychiatrie [73].

VCN avec S1-S2 = 3 s

La VCN est obtenue avec des stimuli en tout point identiques à ceux du paradigme précédent mais l'intervalle entre S1 et S2 est de 3 s. L'intervalle entre deux couples de stimuli est pseudo-aléatoire de 7 à 25 s.

Enregistrement et analyse du signal EEG

L'enregistrement des activités EEG s'effectue à l'aide d'électrodes non polarisables explorant une ligne médiane fronto-centrale du scalp selon le système international 10/20 (Fz-Cz), avec comme référence deux électrodes fixées aux lobules des oreilles droites et gauches (A1-A2 liées). L'électrooculogramme (EOG) vertical, infra- et supra-orbitaire droit est également enregistré afin d'éliminer les séquences d'EEG artefactées par les mouvements oculaires.

Les activités EEG sont amplifiées avec une constante de temps de 5 s et traitées avec un filtrage actif portant sur une fréquence de coupure de 33 Hz (atténuation de 30 dB par octave). La vitesse d'échantillonnage est de 64 points/s et le temps d'analyse de 4 s (1 s avant S1, 1 s entre S1 et S2 et 2 s après-S2 pour ce qui est de la VCN 1 s ; 1 s avant S1 et 3 s entre S1 et S2 pour la VCN 3 s, sans analyse après S2).

Le choix des essais retenus se fait sur deux critères. Le premier concerne la qualité des performances et seuls sont retenus les essais correspondants à des réponses effectuées après S2. Cependant, les TR brefs (réponses anticipatives) ou très longs ont été conservés dans les analyses. Les réponses fournies avant l'apparition du stimulus impératif entraînent le rejet automatique de

cet essai. Le deuxième a trait à la qualité du tracé qui peut être altérée le plus souvent du fait des mouvements oculaires.

Notre programme d'acquisition qui permet la visualisation continue des canaux nous aide à contrôler la qualité des essais successifs et à supprimer « on-line » et « off-line » les essais artefactés. D'une façon générale, les déviations de plus de 100 μV sont systématiquement supprimées.

Mesures et analyses

Les 32 premiers essais non artefactés sont représentés dans deux types de moyennes : une moyenne globale qui permet d'obtenir les résultats moyens avec une bonne résolution signal/bruit, et quatre moyennes partielles de huit essais qui permettent d'étudier l'évolution de la VCN pendant la session d'enregistrement.

La performance des sujets est évaluée par la moyenne et l'écart type des temps de réaction entre la présentation de S2 et la réponse motrice pour les 32 stimulations (temps de réaction global) ainsi que pour les quatre séquences de huit stimulations (temps de réaction partiels). Seuls les essais contenant des réponses réalisées avant S2 ont été supprimés.

Les paramètres électroencéphalographiques retenus comportent des mesures d'amplitude effectuées sur (*figure 1*) :

- la partie directement liée à S1 : **la composante N1** évoquée par la stimulation auditive, identifiée comme le point le plus négatif entre 50 et 150 ms et le **pic P3**, identifié comme le point le plus positif survenant entre 250 et 500 ms après S1 et mesuré dans les régions centrales sur la courbe moyennée des 32 stimulations ;
- la moyenne globale (et l'écart type) de la première partie de la VCN (**M1**) appréciée par la différence de voltage entre la moyenne des points situés entre 500 et 700 ms après S1 et la ligne de base calculée en faisant la moyenne des points situés une seconde avant S1 ;
- la moyenne globale (et l'écart type) de la deuxième partie de la VCN (**M2**) identifiée comme la différence de voltage entre la moyenne des points situés 200 ms avant S2 (soit entre 800 et 1 000 ms après S1) et la ligne de base (1 s avant S1).

Cette opération de moyennage nous fournit, outre les moyennes globales M1 et M2, les écarts types qui s'y rapportent : sigma de M1 et sigma de M2. Ces écarts types ont été pris en considération pour évaluer la variabilité intrinsèque de la VCN.

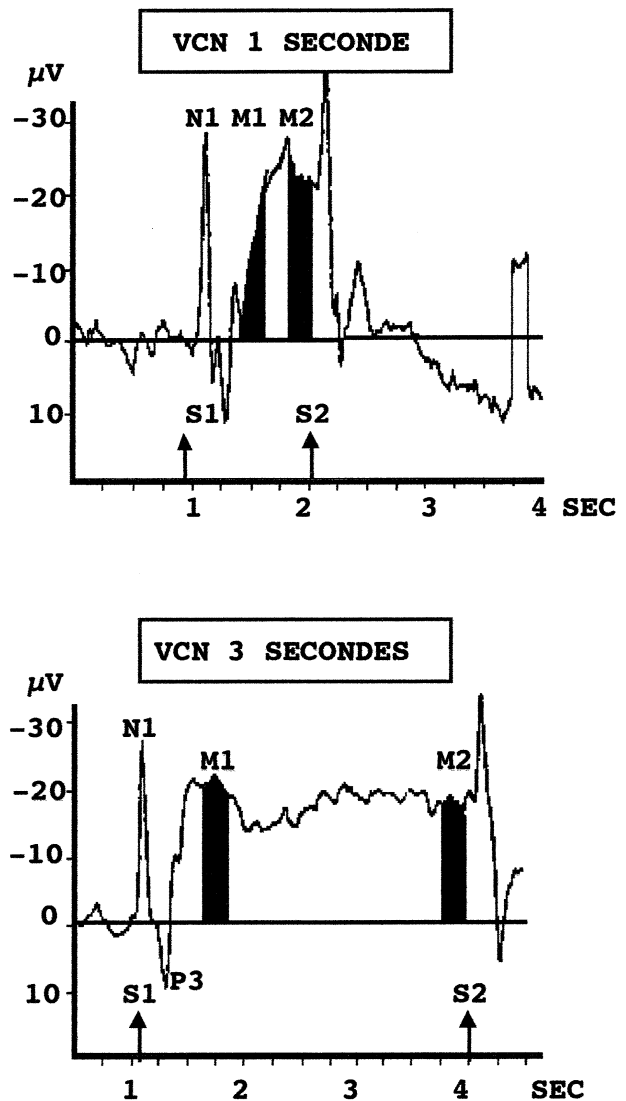


Figure 1. Mesures réalisées sur la VCN avec un intervalle inter-stimulation (ISI) de 1 s et un ISI de 3 s.

Les mesures réalisées sur les VCN dont l'intervalle inter-stimuli était de 3 s se rapportent à la différence de voltage entre la moyenne des points situés entre 500 et 700 ms après S1 et la ligne de base pour la partie précoce de l'onde (M1) et 200 ms avant S2 pour la partie tardive (M2) (*figure 1*).

Nous avons également analysé :

- le *type de morphologie* de la VCN selon qu'elle est de type A ou de type B [5]. Devant notre hésitation face à plusieurs courbes, nous avons confié les protocoles à deux juges indépendants, en ajoutant au critère de

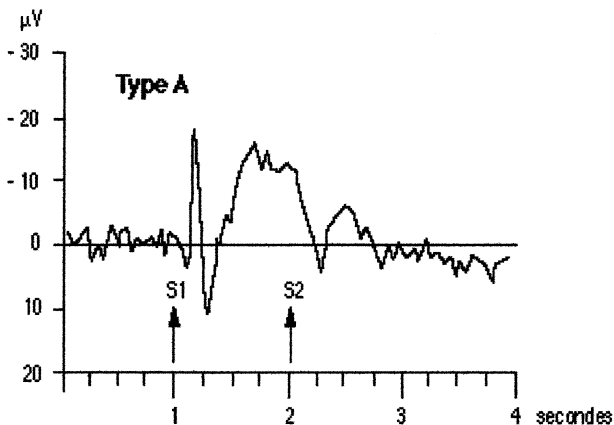


Figure 2. Deux types de morphologie de la VCN sont identifiées, les VCN de type A et les VCN de type B.

Tecce (ascendance brutale ou graduelle vers le pic) un critère additionnel qui consiste à considérer comme type A des VCN à ascendance brutale mais dont le maximum de négativité ne se retrouve pas directement avant S2, et comme type B des VCN à ascendance graduelle avec un maximum de négativité avant S2. Ces types ont été repérés en Cz mais aussi en Fz afin d'établir des comparaisons (figure 2). Lorsque d'éventuels conflits se présentaient entre les juges (premier auteur : M. Crasson ; juge 1 : M. Lembreghts ; juge 2 : M. Timsit-Berthier), la majorité l'emportait. Ce paramètre n'a été étudié que sur les VCN avec un intervalle S1-S2 de 1 s.

– le *mode de résolution* de la VCN ou variation post-impérative (PIV), évalué par la différence de voltage entre la moyenne des points situés entre 500 et 700 ms après S2 et la ligne de base. De façon pratique, trois

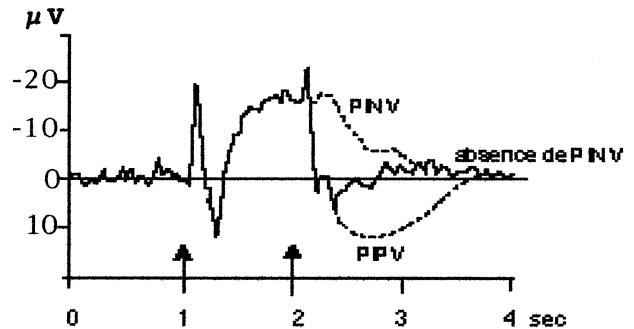


Figure 3. Le mode de résolution de la VCN ou variation post-impérative, laquelle peut-être positive (PIPV), négative (PINV) ou absente (absence de PINV).

modalités sont à distinguer : le voltage peut être de polarité négative (PINV), positive (PIPV) ou quasi nulle (absence). Le voltage doit présenter une différence de 2 µV minimum par rapport à la ligne de base pour décider de la présence de l'un de ces trois modes de résolution. Entre -2 µV et 2 µV, nous concluons à l'absence de variation post-impérative et dans ce cas, la déflexion négative qui s'est déroulée entre S1 et S2 retourne à la ligne de base (figure 3). Ce paramètre n'a été étudié que sur les VCN avec un intervalle S1-S2 de 1 s.

– le *type de distribution* de la VCN selon qu'elle est plus ample ou non dans les régions frontales par rapport aux régions centrales.

– le *type d'évolution dynamique* de la partie tardive de la VCN, par l'analyse des quatre moyennes partielles successives de la composante M2 et catégorisé à partir du pourcentage de changement par rapport à la première moyenne obtenue. Cette analyse n'est présentée que pour les mesures effectuées en Cz.

Tests psychologiques

Afin d'étudier l'influence éventuelle de certaines variables psychologiques sur les paramètres de la VCN, nous avons demandé aux sujets de répondre à quatre échelles d'auto-évaluation, implémentées sur un micro-ordinateur devant lequel le sujet était placé après l'enregistrement électroencéphalographique. Cette évaluation durait environ 15 à 20 minutes. Elle ne présentait aucune difficulté. Soixante-douze des 86 sujets ayant subi l'enregistrement VCN ont répondu à ces échelles d'auto-évaluation. Ces tests n'ont été pratiqués que chez les sujets où la seule VCN avec un intervalle S1-S2 de 1 s était enregistrée.

Quatre échelles qui, au vu des données de la littérature, nous ont semblé pertinentes, ont ainsi été utilisées.

L'échelle d'événements de vie

L'échelle d'événements de vie [75] avait pour but d'évaluer le nombre et l'impact des événements vécus par les sujets pendant les deux années précédant l'examen. Il s'agit d'une liste d'événements composée de 53 items qui couvrent une vaste série de domaines : travail, domicile, finances, problèmes juridiques, décès, accidents, santé, sexualité, vie conjugale, familiale, relations interpersonnelles. Il est demandé au sujet d'indiquer l'événement auquel il a été confronté et de préciser pour chaque événement la date de survenue (dans les 6 mois, l'année ou les deux dernières années) ainsi que son retentissement affectif (c'est-à-dire la difficulté que l'événement a présenté pour le sujet) en le cotant de 0 (impact nul) à 100 (impact maximum). À partir de différentes études réalisées dans des populations de patients déprimés et des populations de sujets témoins, toute personne ayant vécu dans les deux dernières années plusieurs événements dont la somme des impacts atteint la note de 200 présenterait un risque accru de dépression [76].

L'évaluation de l'anxiété

Elle s'est faite à l'aide des échelles de Spielberger et al. [77] qui se présentent sous la forme de deux séries de 20 items. L'une de ces séries mesure l'anxiété-état (une réaction émotionnelle transitoire qui est caractérisée par des sentiments de tension et d'appréhension et une activité accrue du système nerveux autonome). L'autre série évalue l'anxiété-trait, le tempérament anxieux des sujets. Elle se réfère à des différences interindividuelles relativement stables.

L'échelle de dépression

L'échelle de dépression de Plutchik et Van Praag [78]. Elle apprécie le vécu dépressif des sujets. Composée de 34 items, elle propose aux sujets de se situer pour chacun d'entre eux selon six modalités. L'une d'entre elles se rapporte à l'exclusion de l'item (« ceci ne me concerne pas »). Cette variable (nombre de refus) a également fait l'objet des analyses de corrélations, en plus du score global. Un score global supérieur à 20 est considéré par les auteurs comme anormal.

L'échelle d'anhédonie

Enfin, l'échelle d'anhédonie a été évaluée par l'échelle d'Anhédonie physique de Chapman [19] (traduction française, Loas et al. [79]). L'anhédonie est définie comme une atteinte durable de la personnalité dans la

capacité à éprouver du plaisir. Le plaisir, décrit comme un affect à forte valence affective, se caractérise par une vive anticipation des expériences qui l'évoquent, une remémoration gratifiante de celles-ci ainsi que par une volonté de fournir l'effort nécessaire pour qu'elles se reproduisent. L'échelle d'anhédonie physique évalue spécifiquement cette capacité à éprouver du plaisir dans la sphère des stimulations sensorielles habituelles : vue, ouïe, goût, odorat et sensations tactiles. Les 61 items qui la composent font référence à des caractéristiques stables avec une consigne claire à ce niveau : « Décrivez-vous tel que vous êtes généralement dans votre vie adulte ». Ils n'interrogent que les plaisirs dans des activités disponibles à tout un chacun.

Méthodes statistiques

Nous avons eu recours à diverses analyses paramétriques : *t* de Student pour tester l'hypothèse de l'égalité des moyennes des variables mesurées, et analyses de variance simple pour repérer les caractéristiques comportementales et électroencéphalographiques des sujets répartis dans diverses catégories en fonction de caractéristiques topographiques ou évolutives. Trois groupes d'âge ont également été définis à l'origine de ces analyses : le groupe des personnes âgées de 18 à 25 ans, le groupe des 26–40 ans et celui des 41–62 ans. La relation entre les paramètres de la VCN et le sexe (F, H) et/ou l'âge (18–25 ans, 26–40 ans, 41–62 ans) a été étudiée à l'aide d'analyses de variance (anova). La fréquence de distribution des sujets dans ces catégories prédéfinies a été analysée à l'aide de tables de contingence qui fournissent un calcul du chi carré (χ^2). Nous avons également procédé à des analyses de corrélation par régression simple. Toutes ces analyses ont été appliquées avec un degré de signification fixé à 95 %. Les effets sont donc considérés comme statistiquement significatifs si la probabilité de dépassement est égale ou inférieure à 0,05. Les différents tableaux de résultats présentent les valeurs moyennes, avec la déviation standard (SD).

RÉSULTATS

Nous présenterons les résultats de notre groupe contrôle en trois paragraphes différents. Dans le premier, nous présenterons les données obtenues avec le paradigme de la VCN à intervalle S1-S2 bref. Dans cette approche descriptive, nous étudierons successivement le temps de réaction et les différentes composantes

de la VCN en analysant d'une part les données obtenues par la moyenne générale, et d'autre part celles obtenues par les moyennes partielles. Dans un deuxième paragraphe, descriptif également, nous présenterons les données obtenues avec le paradigme de la VCN à intervalle S1-S2 de 3 s, données que nous comparerons avec celles de la première partie. Enfin, dans une troisième partie, à visée compréhensive, nous chercherons des corrélations entre les différentes données neurophysiologiques et nous tenterons de voir comment elles s'articulent avec les données comportementales et les données des tests psychologiques.

VCN-1 s

Le temps de réaction

Le temps de réaction (TR) moyen du groupe de 86 sujets est de 238 ± 47 ms. Il varie de 138 à 380 ms. On peut le répartir en trois catégories :

- réponse anticipative (TR < 200 ms), c'est le cas de 18 sujets (21 %) ;
- TR de valeur moyenne (TR entre 200 et 300 ms), les deux tiers des sujets se situent dans cette catégorie (67 %, $n = 57$) ;
- TR lent (TR > 300 ms), c'est le cas de 12 % des sujets ($n = 10$).

L'âge ne modifie pas de façon significative cette variable comportementale. En revanche, le sexe semble jouer un rôle important. En effet, les hommes sont significativement plus rapides que les femmes (217 ± 40 et 259 ± 45 ms, respectivement, $p = 0,0001$, $F = 20,99$, $df = 1,84$) (figure 4). Par ailleurs, parmi les 18 sujets qui présentent un temps de réaction anticipatif (< 200 ms), 15 sont des hommes.

L'étude de la variabilité du TR s'est faite de deux façons. La première se rapporte à l'analyse des écarts types de la moyenne obtenue sur 32 essais et la seconde à l'étude des valeurs numériques observées au cours de quatre séquences successives de huit essais.

Écarts types

La variabilité moyenne du TR chez ces sujets de contrôle est de 50 ± 29 ms et varie de 11 à 193 ms. Cette variabilité peut sembler importante mais il faut rappeler que nous n'avions pas donné à nos sujets des consignes de vitesse.

Cette variabilité est d'autant plus grande que le temps de réaction est long. L'écart type du TR est en effet positivement corrélé avec le TR moyen ($r = 0,41$, $p = 0,0001$).

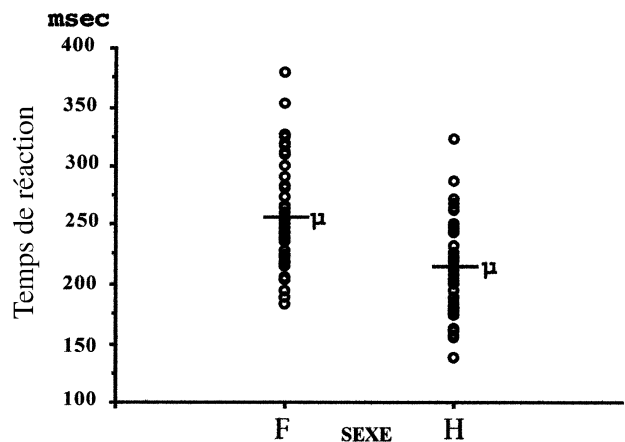


Figure 4. Répartition des temps de réaction en fonction du sexe des sujets.

Évolution dynamique

Nous avons classé les TR en fonction de leur évolution en quatre catégories :

- instable (modification du TR de plus de 10 ms par séquence : soit augmentation puis diminution, soit l'inverse, soit augmentation/diminution/augmentation, soit l'inverse). La plupart des sujets (63 %, $n = 54$) appartiennent à cette catégorie ;
- diminution (diminution du TR de plus de 10 ms par séquence). Les sujets qui améliorent leurs performances au fil des quatre séquences représentent 25 % de l'échantillon ($n = 22$) ;
- stabilité (modification du TR de moins de 10 ms par séquence), ce qui est le cas pour six sujets (7 % de l'échantillon) ;
- augmentation (augmentation du TR de plus de 10 ms par séquence), ce qui est retrouvé chez quatre sujets (5 %).

Le TR moyen des sujets appartenant à chacune de ces catégories ne présente pas de différence significative (anova, $p = 0,58$, $F = 0,65$, $df = 3,81$).

Les données neurophysiologiques

Nous nous limiterons, dans cette description aux données que nous avons enregistrées en Cz et nous reprendrons dans les données topographiques les résultats significatifs observés en Fz.

Ces données sont résumées dans le *tableau I*.

La composante N1 évoquée par S1 présente une amplitude moyenne de $-16,2 (\pm 8,7)$ μV . Elle varie de 1 à -50 μV . Un seul sujet ne présente pas de pic négatif

Tableau I. Valeurs des différentes mesures de la VCN. Le tableau présente les valeurs moyennes et la déviation standard de l'amplitude de N1 et P300 post S1 et de la première (M1) et deuxième partie (M2) de la VCN ainsi que de la variation post-impérative en Cz.

Variables	Mean amplitude ($\mu V \pm DS$)	Min./Max. amplitude (μV)	Influence de l'âge (corrélation)
N1	$-16,2 \pm 8,7$	1 / -50	NS
P300	$7,4 \pm 9,5$	-23,0 / 30,0	$r = -0,49^*$
M1	$-10,3 \pm 6,9$	6,0 / -30,1	$r = 0,41^*$
M2	$-16,2 \pm 7,3$	2,1 / -36,4	$r = 0,33^*$
PINV	$-6,2 \pm 3,4$	-2,0 / -12,3	NS
PIPV	$8,0 \pm 4,9$	2,2 / -21	NS

r = coefficient de corrélation de Pearson; $^*p = 0,02$; NS = résultat non significatif.

identifiable entre 50 et 150 ms après S1. Ni l'âge ni le sexe n'influencent cette variable.

Le pic P300 évoqué par S1 présente une amplitude moyenne de $7,4 \mu V (\pm 9,5)$. Treize sujets présentent entre 250 et 500 ms un pic qui se situe dans la zone de polarité négative. L'amplitude de cette variable diminue linéairement avec l'âge ($r = -0,49, p = 0,0001$). Elle atteint $12,2 \mu V \pm 9,1$ dans le groupe des 18-25 ans, se réduit à $7,6 \pm 8,3$ dans le groupe des 26-40 ans et diminue jusqu'à $2,3 \pm 7,8 \mu V$ dans le groupe des 41-62 ans (anova, $p = 0,0001, F = 12,44, df = 2,85$). Le sexe des sujets influence également l'amplitude de la P300, plus importante chez les femmes ($10,8 \mu V \pm 8,7$) que chez les hommes ($4,2 \mu V \pm 9,2$) (anova, $p = 0,009, F = 11,75, df = 1, 85$) chez lesquels on observe le plus de « P300 négatif » (figure 5).

Première partie de la VCN (M1)

M1 présente une amplitude moyenne de $-10,3 \pm 6,9$ microvolts. Chez sept sujets, elle se dé-

veloppe dans la zone positive, en dessous de la ligne de base, tirée en quelque sorte vers le bas du fait de la grande amplitude de la P3. Elle est en relation linéaire avec l'âge des sujets ($r = 0,41, p = 0,0001$). Ainsi, le groupe des 18-25 ans se différencie de leurs aînés par une amplitude moyenne de $-7,2 \pm 7,0$, significativement plus faible que chez les sujets plus âgés ($-12,1 \pm 6,2$ et $-13,0 \pm 5,7$, pour les groupes 26-40 ans et 41-62 ans, respectivement) (anova, $p = 0,0006$).

Deuxième partie de la VCN (M2)

M2 présente une amplitude moyenne de $-16,2 \pm 7$ microvolts. Chez un seul sujet, on observe une VCN qui dans sa deuxième partie se développe dans la zone positive.

Tout comme M1, M2 augmente linéairement avec l'âge, ($r = 0,33, p = 0,002$), avec une amplitude significativement plus faible ($-13,5 \pm 7,1$) dans le groupe des 18-25 ans par rapport à leurs aînés ($-19,4 \pm 8,1$ et $-17,9 \pm 6,3$) (anova, $p = 0,006$). Tout comme M1, M2 n'est pas différente chez les femmes et chez les hommes.

Étude de la variabilité de la VCN

L'étude de la variabilité intrinsèque des différentes parties de la VCN au cours du même enregistrement nous semble une donnée du plus haut intérêt dans le cadre de la pratique clinique. Nous l'avons appréhendée par deux approches. La première se rapporte à l'analyse des écarts types des moyennes globales et la seconde à l'étude de l'évolution dynamique des constituants de la VCN au cours du même enregistrement par l'analyse des quatre séquences partielles de huit stimulations constitutives de la VCN globale.

Écarts types

Les écarts types de M1 et M2 présentent des valeurs importantes. Ils sont de 13 ± 5 microvolts pour M1 (valeurs extrêmes : 6 à 36) et de 14 ± 6 microvolts pour

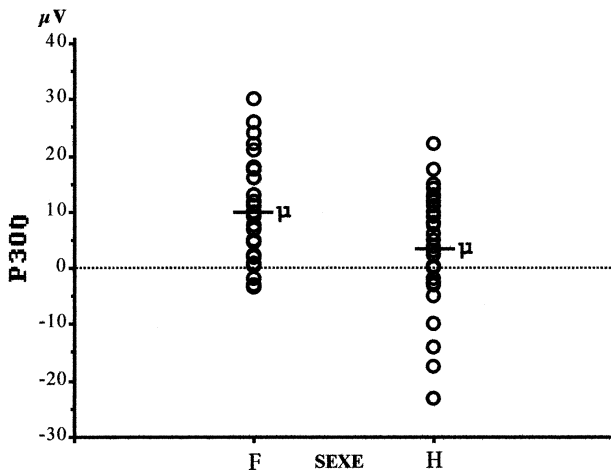


Figure 5. Répartition de l'amplitude de la P300 post-S1 en Cz en fonction du sexe des sujets.

M2 (valeurs extrêmes : 5 à 46). Ils sont corrélés avec l'amplitude de ces variables. Ainsi, plus la VCN est ample, plus elle est variable chez un même sujet ($rM1 = 0,39$, $p = 0,0003$, $rM2 = 0,25$, $p = 0,02$).

Évolution dynamique

L'évolution dynamique de la VCN au cours de la session d'enregistrement a été appréciée par le pourcentage de changement de la partie tardive de la VCN au fil des quatre séquences de stimulations. Ce pourcentage, calculé à partir de la première séquence met en évidence une évolution de la VCN fortement contingente des valeurs de cette première séquence. Nous avons constaté des données manquantes pour deux sujets au moment de l'analyse des données. Cette analyse repose donc sur un groupe de 84 sujets au lieu de 86.

Plusieurs types d'évolution de la VCN se rencontrent lors de l'enregistrement de ce potentiel, dans des populations non consultantes. La répartition des sujets en fonction du type d'évolution séquentielle de leur VCN est reprise dans le *tableau II*. Ces données nous indiquent que les évolutions plus fréquentes sont la diminution d'amplitude par rapport à la première séquence de stimulations (31 % des sujets), son augmentation (24 % des sujets) ou son augmentation suivie d'une diminution d'amplitude en fin d'enregistrement (21 % des sujets).

Cette répartition n'est pas différente en fonction du sexe et elle n'est pas significativement liée à l'âge des sujets.

Les sujets dont la VCN diminue au cours de l'enregistrement sont ceux pour qui la première séquence d'enregistrement laisse apparaître une amplitude de VCN significativement plus grande ($-23 \pm 8 \mu V$, $p = 0,0001$, $F = 6,72$, $df = 4,83$) que dans les autres types d'évolution, comme l'indique le *tableau II*.

Forme de la VCN : type A et type B

Les VCN de type A sont rarement retrouvées dans notre population (cinq sujets seulement). Quatre sujets ont une VCN caractérisée par une égale amplitude entre M1 et M2. Il est également intéressant de noter que toutes les VCN de type A se retrouvent chez des hommes.

Les VCN de type A se distinguent des types B par une amplitude plus faible dans les régions frontales ($7 \pm 6 \mu V$ contre $16 \pm 6 \mu V$, $p = 0,0099$, $F = 4,88$, $df = 2,85$).

Mode de résolution de la VCN : variation post-impérative

En Cz, plus de la moitié des sujets présentent une variation post-impérative positive (PIPV) dans les régions centrales (54 %, $n = 46/86$) alors que 31 % des sujets ($n = 27/86$) présentent une variation post-impérative négative (PINV). L'absence de variation post-impérative se retrouve chez 13 sujets sur les dérives centrales.

Les hommes et les femmes ne diffèrent pas quant à l'amplitude de leur PINV ou PIPV, mais par leur fréquence de distribution dans les trois catégories de variation post-impérative établies. Ainsi, les hommes présentent plus souvent une PIPV ($n = 28/44$) qu'une PINV ($n = 13$) ou une absence de PIV ($n = 3$), alors que les femmes présentent l'un des trois types d'évolution de VCN pratiquement aussi souvent (PIPV : $n = 18$, PINV : $n = 14$, absence de PIV : $n = 10$) ($p = 0,05$, $\chi^2 = 5,94$).

Les valeurs moyennes de l'amplitude de la PINV et de la PIPV, leur minimum, maximum ainsi que leurs corrélations avec l'âge sont indiquées dans le *tableau I*.

Distribution topographique de la VCN

Les données de la littérature décrivent une distribution de la VCN en parapluie avec une VCN d'amplitude

Tableau II. Pourcentage de sujets répartis dans les différentes catégories d'évolution de la VCN, amplitude moyenne de la deuxième partie de la VCN (M2) pour la totalité de l'enregistrement (quatre séquences soit 32 essais) et au cours de la première séquence d'enregistrement (huit premiers essais) en Cz.

Type d'évolution	Pourcentage de sujets	Amplitude moyenne M2 (4 séquences)	Amplitude moyenne M2 1 ^{re} séquence ($\mu V \pm DS$)
Diminution	31 % ($n = 26/84$)	$-17,1 \pm 7,9$	$-23,4 \pm 7,9$
Augmentation	24 % ($n = 20/84$)	$-18,8 \pm 6,3$	$-13,1 \pm 7,6$
Augm./Dim.	21 % ($n = 18/84$)	$-15,7 \pm 7,7$	$-15,4 \pm 8,1$
Chaotique	12 % ($n = 10/84$)	$-13,2 \pm 4,8$	$-14,3 \pm 7,1$
Dim./Augm.	12 % ($n = 10/84$)	$-14,7 \pm 7,3$	$-14,0 \pm 7,1$

maximum au niveau du vertex qui diminue progressivement d'amplitude dans l'axe latéral et antéro-postérieur (revue in Tecce, 1972). Nos données apportent des résultats plus complexes.

D'une façon générale, nous avons remarqué que les amplitudes des différentes composantes de la VCN enregistrées dans les régions frontales et centrales sont fortement corrélées. Cependant, nous avons voulu classer les VCN selon la prédominance topographique frontale ou centrale de la partie tardive de la VCN en prenant comme critère de classification les différences de plus de 2 μ V.

Ainsi, les sujets à topographie centrale prédominante ($Cz > Fz$) représentent 46,5 % de la population ($n = 40$), les sujets à topographie frontale prédominante ($Fz > Cz$) constituent 21 % de la population ($n = 18$). L'absence de prédominance topographique ($Fz = Cz$) se rencontre chez 28 sujets soit 32,5 % des cas.

Les résultats des analyses de variance indiquent un effet de l'âge sur cette variable. En effet, le groupe des sujets à topographie frontale prédominante se distingue des autres groupes par leur plus jeune âge (25 ans \pm 11) ($p = 0,004$, $F = 5,85$, $df = 2,85$). On retrouve, en revanche, la même proportion d'hommes et de femmes dans chacune de ces catégories.

VCN-3 s

Nous avons étudié les valeurs moyennes du temps de réaction et des amplitudes des parties précoces et tardives de la VCN obtenue avec un intervalle S1-S2 de trois secondes.

On peut constater que l'aspect de la VCN est tout différent de celui qu'on observait avec un ISI de 1 s. En particulier, la partie tardive de la VCN présente une amplitude nettement plus faible.

Afin de préciser de façon quantitative ces différences, nous avons comparé les valeurs moyennes d'amplitude obtenues chez 12 mêmes sujets enregistrés à deux reprises, avec un intervalle S1-S2 est de 1 et 3 s (tableau III). Les analyses indiquent une diminution significative de l'amplitude de la M1 et de la M2 lorsque l'ISI passe de 1 à 3 secondes. Cette diminution d'amplitude est particulièrement importante pour M2. Les performances apparaissent également différentes dans ces deux conditions car on observe un ralentissement significatif du temps de réaction d'environ 30 ms.

Il est intéressant de souligner que M1 et M2 sont fortement corrélées entre elles lorsque l'intervalle S1-S2 est de 1 s ($r = 0,84$, $p = 0,0007$), alors qu'il n'existe aucune corrélation entre ces deux mesures lorsqu'il s'élève à 3 s. Ces résultats plaident en faveur d'un recouvrement de M2 et M1 lorsque l'intervalle interstimuli est réduit.

Approche compréhensive

Relation entre les différentes composantes

Relations entre les ondes situées dans l'intervalle S1-S2

L'analyse des corrélations des amplitudes des différentes composantes entre elles révèle l'existence de nombreuses corrélations entre les différentes composantes N1, P3 et VCN.

Ainsi, la composante N1 mesurée en Cz est corrélée positivement avec les valeurs de la VCN, M1 et M2 mesurées en Cz ($p = 0,0001$ et $0,0003$) et en Fz ($p = 0,02$ et $0,01$). Plus la composante N1 est ample, plus on a de chance de trouver une VCN ample en Cz et en Fz.

Par ailleurs, l'amplitude de la P3 mesurée en Cz est corrélée avec les amplitudes des différentes parties la VCN ($r_{M1Cz} = 0,58$, $p = 0,0001$, $r_{M2Cz} = 0,35$,

Tableau III. Valeurs moyennes et déviations standards de l'amplitude des composantes de la VCN et du temps de réaction (TR) dans deux conditions : ISI = 1 s et ISI = 3 s (t de student, $df = 11$).

Var.	ISI = 1 s ($\mu V \pm DS$)	ISI = 3 s ($\mu V \pm DS$)	t	p
M1 Fz	-9,7 \pm 4,3	-7,3 \pm 6,2	2,35	0,04*
M1 Cz	-9,6 \pm 4,9	-6,5 \pm 4,6	5,74	0,0001*
M2 Fz	-13,8 \pm 4,1	-2,7 \pm 6,6	6,69	0,0001*
M2 Cz	-14,5 \pm 4,8	-1,4 \pm 7,1	6,46	0,0001*
TR	232 \pm 29 ms	260 \pm 54 ms	-2,53	0,028*

t = t de student ; *significatif : $p = 0,05$.

$p = 0,0008$). Ainsi, plus la P300 évoquée par S1 est de faible amplitude, plus M1 et M2 sont amples¹.

Enfin, les amplitudes des différentes parties de la VCN sont corrélées positivement entre elles, quel que soit le site d'observation. Ces corrélations varient de 0,34 à 0,80 ($p = 0,001$). Ainsi, plus M2 est ample sur une dérivation, plus elle l'est sur une autre dérivation et plus M1 est également ample sur les deux sites d'observation (Fz et Cz).

Relations entre les ondes situées dans l'intervalle S1-S2 et les ondes post-S2 (PIPV, PINV)

Globalement, la M1 et la M2 sont corrélées avec la variation post-impérative, tant en Fz (M1 : $p = 0,006$, $r = 0,29$, $df = 1,85$; M2 : $p = 0,0001$, $r = 0,42$, $df = 1,85$) qu'en Cz (M1 : $p = 0,02$, $r = 0,26$, $df = 1,85$; M2 : $p = 0,0001$, $r = 0,49$, $df = 1,85$). Cette corrélation est plus importante pour la partie tardive de la VCN ($r > 0,40$). Cependant, si l'on considère les trois types de résolution de la VCN séparément (PINV, PIV, absence de PIV), l'analyse des corrélations révèle l'indépendance relative de la variation post-impérative positive (PIPV) par rapport à l'amplitude de la VCN.

En revanche, la PINV est positivement corrélée avec l'amplitude de la partie tardive de la VCN (en Fz : $r = 0,40$, $p = 0,002$; en Cz : $r = 0,52$, $p = 0,005$). Autrement dit, dans ce groupe de sujets de contrôle et à la différence de ce qu'on observe classiquement en psychopathologie, la PINV est d'autant plus ample que la VCN est elle-même ample et d'autant plus faible que la partie tardive de la VCN est faible. Elle est donc le reflet de l'amplitude de la VCN.

Relation entre les différentes composantes de la VCN et le TR

Le temps de réaction est corrélé à l'amplitude de la N1 et celles de la VCN des régions frontales ou centrales. Ainsi, plus N1 et M1 sont amples, plus le temps de réaction est rapide ($rM1Cz = 0,28$, $p = 0,009$, $rM2Cz = 0,22$, $p = 0,045$, $rN1Cz = 0,31$, $p = 0,003$). Autrement dit, de mauvaises performances sont globalement liées à une faible amplitude de N1 et de la première partie de la VCN.

Nous avons étudié les relations qui existaient entre l'évolution du TR et l'amplitude de la VCN (M1 et M2). Les résultats sont présentés dans le *tableau IV*.

Ce sont les sujets dont le TR s'améliore ou reste stable qui présentent la VCN (M1 et M2) la plus ample en Fz et en Cz. En revanche, les quatre sujets dont le TR se ralentit au fil des séquences se caractérisent par une plus faible amplitude moyenne de M1 et M2, quel que soit le site d'observation. Enfin, il est intéressant de noter que le type d'évolution des performances ne se reflète pas dans l'amplitude de la P300 post-S1 ou dans le mode de résolution de la VCN. En revanche, elle est liée à l'amplitude de la N1, avec les plus grandes valeurs d'amplitude pour les évolutions « amélioration » et « stabilité » ($p = 0,001$).

Influence des variables psychologiques

Les scores moyens obtenus par nos sujets aux différentes échelles d'auto-évaluation ont été présentés dans un article précédent portant sur la même population [74].

Nous avons ajouté à ces auto-évaluations l'échelle d'anhédonie physique de Chapman [19] pour laquelle le score moyen (et la déviation standard) obtenu par nos sujets ($n = 72$) est de 13,6 ($\pm 6,4$).

Tableau IV. Valeurs des amplitudes moyennes de la VCN en fonction de l'évolution du temps de réaction. Le tableau présente les valeurs moyennes (avec leur déviation standard) de l'amplitude de la première partie (M1), et deuxième partie de la VCN (M2) en Fz et en Cz pour chacune des catégories d'évolution du temps de réaction ainsi que les résultats des analyses de variance.

Var.	Amélioration ($\mu V \pm DS$)	Stable ($\mu V \pm DS$)	Augmentation ($\mu V \pm DS$)	Instable ($\mu V \pm DS$)	p	F df
M1 Fz	-13,4 \pm 4,1	-14,3 \pm 6,8	-6,4 \pm 1,8	-10,9 \pm 5,6	0,04*	2,98 3,82
M1 Cz	-12,6 \pm 6,0	-15,3 \pm 6,6	-2,6 \pm 5,4	-9,4 \pm 6,7	0,007*	4,33 3,82
M2 Fz	-17,6 \pm 5,4	-18,3 \pm 10,8	-5,5 \pm 4,5	-14,5 \pm 5,6	0,002*	5,51 3,82
M2 Cz	-19,2 \pm 5,4	-21,7 \pm 10,1	-2,3 \pm 3,4	-15,5 \pm 6,5	0,0001*	9,72 3,82

*significatif : $p = 0,05$.

Il est intéressant de remarquer que, si l'on se rapporte aux normes françaises, notre population présente des taux moyens au niveau de l'impact des événements vécus les deux années précédant l'enregistrement (impact total moyen entre 200 et 300) et n'est pas particulièrement anxieuse. Ces sujets ne sont pas déprimés (score moyen = 8) un niveau d'anhédonie comparable à celui d'autres populations de sujets contrôles francophones [79].

Les résultats de ces différentes échelles, à l'exception de ceux obtenus à l'échelle d'anhédonie physique, sont significativement corrélés entre eux ($p < 0,001$) et d'une façon générale, ils sont influencés par l'âge. Ainsi, les scores d'anxiété-état, du stress événementiel est plus élevé chez les sujets les plus jeunes. Par contre aucune différence n'apparaît en fonction du sexe. Seule l'anhédonie échappe à cette règle, indépendante de l'âge et du sexe des sujets, elle n'est corrélée qu'avec le niveau d'anxiété-trait.

Nous n'avons pas observé de relation entre les scores obtenus aux différentes échelles d'auto-évaluation et les données comportementales (TR). Nous n'avons pas relevé de relations significatives avec l'amplitude N1. En revanche, nous avons noté plusieurs relations significatives entre les scores obtenus à ces échelles et les amplitudes de la VCN et la P300.

Tout particulièrement, l'échelle d'anxiété-état apporte des corrélations significatives. C'est ainsi que l'amplitude de la P300 post-S1 croît avec le niveau d'anxiété actuelle des sujets ($r = 0,24$, $p = 0,047$) alors que la VCN diminue d'amplitude en Cz (M1 : $p = 0,0005$, $r = 0,40$; M2 : $p = 0,0006$, $r = 0,39$) (figure 6).

Le type d'évolution de la VCN est également lié au niveau d'anxiété actuelle des sujets. Les analyses indiquent notamment que les anxieux se distinguent des non-anxieux par une évolution dynamique de la VCN bien caractéristique : chez les anxieux, elle démarre avec une moins grande amplitude en Cz (M2 Cz = $-11 \pm 9 \mu\text{V}$ chez les anxieux contre $-19 \pm 8 \mu\text{V}$ chez les non-anxieux [$p = 0,004$, $F = 8,9$, $df = 1,71$]) puis elle augmente significativement d'amplitude dans la dernière séquence de stimulation par rapport au début de l'examen.

En outre, plus le niveau d'anxiété-trait est élevé, plus la partie précoce de la VCN (M1-Cz) diminue ($p = 0,04$, $r = 0,24$) et plus la positivité post-impérative (PIPV-Cz) se réduit ($p = 0,05$, $r = -0,32$) et ce chez les sujets qui la présentent ($n = 38$). Le niveau d'anxiété-trait n'est pas corrélé avec l'amplitude de la variation

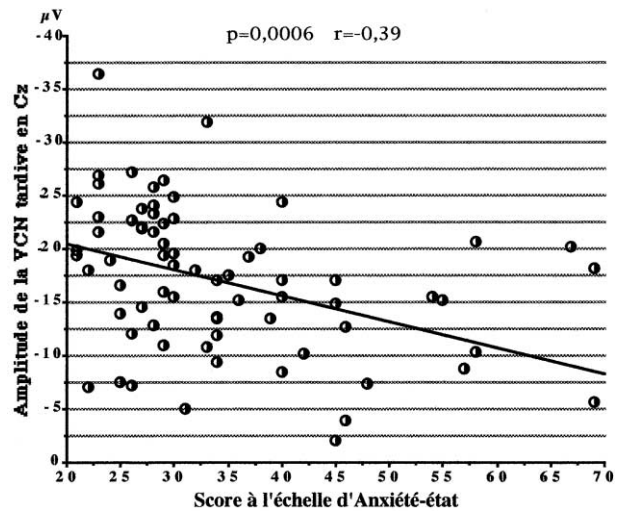


Figure 6. Corrélation entre l'amplitude de la deuxième partie de la VCN (M2) et l'anxiété-état.

post-impérative chez les sujets qui présentent une PINV ou une absence de PIV. Ce dernier paramètre est également négativement corrélé avec le score de dépression, ce qui signifie que la positivité post-impérative en Cz est d'autant plus faible chez les sujets qui la présentent que ces sujets ont un score élevé à l'échelle de dépression ($p = 0,02$, $r = -0,36$).

L'échelle d'événements de vie est également en relation avec l'amplitude de la VCN. Ainsi, le niveau de stress événementiel vécu par les sujets est lié à une moindre amplitude globale de la VCN (M1, M2, en Cz, $p < 0,002$, $r = 0,35$). Il se traduit également par une VCN moins ample au début de l'enregistrement (valeur de la première séquence de stimulations) ($-14 \pm 9 \mu\text{V}$) par rapport aux sujets non stressés ($-21 \pm 9 \mu\text{V}$) (anova, $p = 0,01$, $F = 4,75$, $df = 2,71$). Et les sujets qui présentent une VCN évoluant de façon chaotique sont ceux qui ont un nombre d'événements de vie significativement plus élevé ($n = 10$) que les sujets avec d'autres types d'évolution ($p = 0,009$, $F = 3,70$, $df = 4,70$).

Par ailleurs, les 18 sujets ayant une VCN à topographie frontale prédominante ($Fz > Cz$) sont ceux qui présentent le score le plus élevé à l'échelle d'événements (impact total = 496 ± 393 , $Fz < Cz$: 258 ± 242 , $Fz = Cz$: 224 ± 162) (anova, $p = 0,005$, $F = 5,69$, $df = 2,69$).

Le niveau d'anhédonie n'est, en revanche, lié à aucune modification de la VCN dans ce protocole standardisé, dépourvu de stimulations à valence affective, à l'exception de l'examen de son évolution. En

effet, les sujets anhédoniques se distinguent des hédoniques par une augmentation systématique de leur VCN en Cz, que ce soit lors de la deuxième séquence de stimulations ($p = 0,02$, $F = 5,92$, $df = 1,65$), la troisième ($p = 0,02$, $F = 5,62$, $df = 1,65$) ou la quatrième ($p = 0,03$, $F = 5,05$, $df = 1,65$). Cette augmentation est d'environ 44 % alors que la VCN des hédoniques varie peu (diminution d'amplitude moyenne de 1 à 6 %).

DISCUSSION

Cet article peut être discuté à deux niveaux, un niveau psychophysologique qui met en évidence le rôle des variables liées au protocole expérimental, en l'occurrence le rôle de l'ISI qui permet de discuter de la nature de la VCN et un niveau clinique qui permet de mieux appréhender les facteurs de variabilité de la VCN à partir des données obtenues dans un groupe de référence. C'est pourquoi nous discuterons tout d'abord les résultats que nous avons obtenus avec le protocole VCN-ISI = 3 s puis celles obtenues avec le protocole VCN-ISI = 1 s dans le groupe des 86 sujets de contrôle afin de voir en quoi ces résultats nous permettent de mieux comprendre la nature de cette onde et d'envisager son utilisation clinique.

Protocole VCN-ISI = 3 s

Dans un groupe restreint de 12 sujets, soumis à un paradigme de TR avec signal avertisseur (ISI = 3 s), nous avons décrit les valeurs présentées par le temps de réaction et l'amplitude de la VCN, et nous les avons comparées aux données obtenues avec un paradigme expérimental analogue utilisant un ISI de 1 s. Il ressort clairement de cette comparaison qu'il existe de grandes différences entre les données obtenues par ces deux protocoles, différences qui se manifestent aussi bien au niveau du temps de réaction qu'à celui des paramètres de la VCN.

Le TR est plus long avec un ISI de 3 s qu'avec un ISI de 1 s (± 30 ms de différence) et sa variabilité est plus grande. Ces données sont conformes à celles de la littérature qui, d'une façon générale, considèrent l'intervalle de 1 s comme celui qui facilite de manière optimale la vitesse de réponse à S2 [80].

Par ailleurs, les deux composantes de la VCN, l'une précoce, en relation avec la présentation du signal avertisseur, l'autre tardive, moins ample, liée à la préparation motrice et l'anticipation du stimulus impératif apparaissent nettement avec un ISI de 3 s et chacune de

ces deux composantes est moins ample que l'onde obtenue avec un ISI de 1 s. Ces résultats sont en accord avec ceux de Loveless [81] qui indiquent une plus ample négativité lorsque l'ISI est de 1 s par rapport à des ISI de 3 ou 6 s. Ils se rapprochent également des résultats obtenus par Ruchkin et al. [82] qui, dans une expérience similaire mais sans réponse motrice, observent un délai dans l'apparition de la partie tardive de la VCN et une durée plus longue de celle-ci lorsque l'intervalle est de 3 s par rapport à un ISI de 1 s.

Ces résultats appellent plusieurs commentaires.

– Tout d'abord, d'un point de vue pratique, ils montrent que les données observées dans un groupe contrôle enregistré avec un protocole donné ne peuvent servir de référence lorsqu'on utilise des protocoles même légèrement différents.

– Par ailleurs, il est légitime de s'interroger sur la nature de la négativité entre S1 et S2 lorsque l'ISI est de 1 s et se demander si elle ne représente pas un recouvrement des parties précoces et tardives de la VCN ou la résultante de plusieurs processus se développant simultanément. Plusieurs arguments nous semblent plaider pour cette dernière hypothèse. Tout d'abord, les composantes négatives (M1, M2) sont positivement corrélées entre elles aussi bien en Cz qu'en Fz et entre ces différents sites d'enregistrement. Par ailleurs, l'amplitude de ces ondes est corrélée avec le temps de réaction, ce qui montre bien qu'elles ne sont pas seulement en relation avec la stimulation annonciatrice S1 mais qu'elles ont également une certaine relation avec la préparation motrice et l'évaluation temporelle. Enfin, les différentes ondes qui suivent S1 présentent entre elles d'étroites corrélations. Ainsi, l'onde N1 est corrélée de façon positive avec les deux mesures de la VCN et de façon négative avec l'amplitude de la P300 post-S1, ce qui indique que plus la N1 et la partie précoce de la VCN sont amples, moins la P300 est développée et plus le TR est rapide.

Ainsi, tout se passe comme si, pour des intervalles ISI bref, la stimulation S1 déclenchait, en Cz, simultanément, un potentiel obligatoire (N1/P2) et un potentiel de préparation motrice, de latence précoce qui vient se glisser sous N1 pour en augmenter l'amplitude et qui tend à diminuer l'amplitude de la P300. Dans cette hypothèse, la VCN précoce ne devrait pas être interprétée comme le témoin d'une réaction d'orientation mais plutôt comme la traduction d'une attitude préparatoire qui permet un ajustement précis des réponses motrices organisées dans un cadre temporel court. L'interprétation serait ainsi différente de celle qui est avancée pour

la partie précoce de la VCN obtenue avec un ISI allant de 3 à 9 s. Dès lors, les relations entre le TR et l'amplitude de N1/P3 n'impliqueraient aucune relation causale mais seraient liées à la superposition du potentiel de préparation moteur, lequel est relié causalement au temps de réaction. La négativité pré-stimulus est en effet beaucoup plus importante dans les protocoles où la consigne est une réponse motrice plutôt que de réaliser une opération mentale de comptage, particulièrement lorsque l'ISI est court [83]. Cette négativité diminue d'amplitude et s'accompagne d'un ralentissement du temps de réaction lorsque le sujet est en situation de double tâche et d'autant plus lorsque la seconde tâche implique une manipulation [84]. Mais il faut peut-être ajouter que la négativité pré-stimulus telle que celle de la VCN n'est pas uniquement liée à la préparation motrice puisqu'elle existe lorsqu'il y a expectation de la séquence de stimulations. Ruchkin avait déjà souligné que la VCN apparaissait même lorsque la consigne ne requiert pas de réponse motrice pour S2 et doit donc être distinguée du potentiel de préparation moteur (*readiness potential*) lequel, par définition, requiert un mouvement [82]. L'amplitude de la VCN est en effet également liée à une préparation mentale, une opération d'anticipation relative à un stimulus, S2, chargé d'information [42, 54, 85]. Par ailleurs, contrairement à la VCN, le potentiel de préparation moteur ne varie pas avec l'âge [86, 87]. L'interprétation de la VCN mérite de plus amples développements qui cependant dépassent les objectifs fixés dans cette publication.

Protocole VCN-ISI = 1 s

Dans un but clinique, nous avons décrit les valeurs obtenues dans un groupe de 86 sujets de contrôle soumis à un paradigme de TR avec signal avertisseur (ISI = 1 s), en ce qui concerne une variable comportementale, le temps de réaction et sept paramètres neurophysiologiques : amplitudes de la N1 engendrée par S1, de la P300 post-S1 et de la VCN (première et deuxième parties), et morphologie, mode de résolution, et distribution topographique de la VCN.

Le TR moyen s'élève à $238 \text{ ms} \pm 47$. Vingt et un pour cent ($n = 18$) des sujets fournissent des réponses anticipatives (TR < 200 ms), ce qui signifie que le début de l'exécution de la réponse motrice s'effectue avant l'arrivée de S2 et traduit donc une bonne capacité d'évaluation temporelle. Si l'on prend pour norme la valeur de la moyenne plus deux fois la valeur de l'écart type, on obtient un intervalle allant de 144 à 332 ms. Et dans

notre population, seul trois sujets peuvent être classés comme « anormaux » d'un point de vue probabiliste (un sujet avec un TR < 144 ms et deux sujets avec un TR > 332 ms).

Tous les paramètres neurophysiologiques et particulièrement ceux de la VCN ont révélé une grande variabilité inter-individuelle, déjà notée par de nombreux auteurs. Ainsi, dès 1969, Hillyard remarquait que « ... dans des conditions expérimentales identiques, des sujets que l'on peut inclure dans la catégorie des sujets, en gros, cliniquement normaux, peuvent avoir des VCN d'amplitude et de formes complètement différentes » [88]. Et si l'on prend pour norme la valeur de la moyenne plus deux fois la valeur de l'écart type, on trouve pour tous ces paramètres des valeurs quasi nulles, tant l'écart type est important par rapport à la moyenne. En revanche, si l'on se réfère à des critères qualitatifs, on pourrait définir comme « anormales », au sens statistique, plusieurs particularités neurophysiologiques rarement rencontrées : ainsi, une VCN « positive » en Fz et/ou en Cz observée chez un seul sujet, une morphologie de type A, vue chez cinq sujets seulement, une répartition topographique particulière avec une différence de plus de 7 à 8 μV entre Fz et Cz, qu'il y ait prépondérance de négativité sur l'un ou l'autre de ces deux sites, et enfin une variabilité très importante et « chaotique » de la VCN, observée chez 10 de nos sujets parmi lesquels on trouve d'ailleurs les plus longs TR.

Facteurs de variabilité

Parmi les facteurs de variabilité, on retrouve tout d'abord l'âge et le sexe.

L'âge influence trois variables : l'amplitude de la P300, celle de la VCN et sa distribution topographique. En effet, avec l'âge, le pic P300 post-S1 diminue, l'amplitude de la VCN augmente et sa distribution se fait de façon plus centrale. Les relations que nous trouvons entre âge et amplitude de la P300 sont en accord avec les données publiées dans la littérature bien que les auteurs utilisent un protocole spécifique de « *oddball paradigm* » [74, 89, 90]. En revanche, la relation inverse entre l'amplitude de la VCN et l'âge pourrait sembler en contradiction avec les données publiées qui décrivent un fléchissement de l'amplitude de la VCN avec l'âge [47, 52]. Mais les personnes dont on parle dans ces publications sont âgées d'au moins 70 ans alors que nos sujets âgés n'ont pas plus de 62 ans. De plus, ils sont soumis à un protocole différent du nôtre, avec un intervalle ISI supérieur à 1 s. Nos données sont par

contre conformes à celles de Podlesny et Dustman [91] qui ont montré une VCN plus ample chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Elles concordent également avec celles de Fiori et al. [92] qui ont montré un léger déplacement de la VCN de la région frontale à la région centrale avec l'âge (comparaison de sujets jeunes ; 20–30 ans et de sujets de 45 à 60 ans). Quoi qu'il en soit, on peut aussi comprendre notre résultat en interprétant l'amplitude de la VCN en terme « d'effort » pour maintenir un niveau d'efficacité optimum. En effet, la divergence observée entre le maintien de performances identiques chez tous les sujets et l'augmentation de la VCN au fur et à mesure que l'âge augmente peut s'expliquer par la nécessité de mobiliser davantage de ressources attentionnelles pour faire face à un certain ralentissement psychomoteur. Cette hypothèse a d'ailleurs déjà été évoquée par Kok et Zeef [93] et Miyamoto [46].

Le sexe des sujets est un paramètre souvent contrôlé mais rarement étudié de façon systématique. Dans notre groupe, il influence quatre variables : le temps de réaction, l'amplitude de la P300, la morphologie de la VCN et la fréquence de survenue d'une variation post-impérative de polarité positive. Ainsi, nous constatons, chez les hommes, un temps de réaction plus rapide que chez les femmes (différence moyenne de 42 ms) ainsi que la survenue plus fréquente de réponses anticipatives ($n = 15/18$). On pourrait faire l'hypothèse que les hommes ont vis-à-vis de la situation expérimentale une attitude plus compétitive que les femmes ou qu'ils ont une meilleure capacité d'évaluation temporelle. Cette dernière hypothèse pourrait également expliquer la présence plus fréquente d'une variation positive post-impérative, mise en correspondance avec la précision de l'estimation temporelle par Macar et Vitton [94]. Par ailleurs, l'amplitude de la P300 post-S1 est moindre chez les hommes que chez les femmes, ce qui est en accord avec la littérature et les données obtenues chez les mêmes sujets avec un protocole « oddball » [72]. Cette constatation pourrait être en partie liée au fait que les rares sujets qui présentent des VCN de type A, et donc une VCN qui se développe très précocement après S1, sont tous des hommes.

Parmi les autres facteurs de variabilité interindividuelle, on relève surtout les différences de scores à l'échelle des événements de vie et à l'échelle d'anxiété-état de Spielberger, et il ne faut pas s'étonner que les résultats de ces deux échelles présentent une forte corrélation positive ($p < 0,001$). Ainsi, d'une façon générale, le niveau d'anxiété des sujets présente une corré-

lation négative avec l'amplitude de la VCN : plus le sujet est anxieux ou plus il a subi des événements de vie, plus il y a de chance de rencontrer un VCN d'amplitude réduite. Cette influence de l'anxiété se manifeste surtout lors des premières séquences de stimulations, et moins nettement en fin d'enregistrement, où l'on observe généralement une augmentation progressive de l'amplitude de la VCN. Une telle relation entre anxiété et amplitude de la VCN a été décrite depuis longtemps dans la littérature avec un protocole semblable au nôtre [6, 24] et elle a été également retrouvée lorsque la situation expérimentale induit l'anxiété [31]. Elle peut être interprétée en termes psychologiques en évoquant le concept de « distraction », les préoccupations anxieuses distrayant le sujet de sa tâche, et/ou en utilisant des concepts neurobiologiques de « dépolarisation des neurones apicaux » engendrés par un niveau élevé d'activité neuronale et produisant « un plafond de négativité » empêchant tout développement de variations négatives de potentiels (*ceiling hypothesis* de Knott et Irwin [24, 95]).

Quoi qu'il en soit, dans le cadre d'une utilisation clinique de la VCN, le choix d'un tel protocole se justifie d'une part par l'opportunité qu'il nous donne d'obtenir des conditions optimales d'enregistrement chez des patients psychiatriques souvent inquiets et tendus et d'autre part par la possibilité qu'il offre d'étudier des paramètres difficilement mis en évidence lorsqu'on utilise un ISI plus long (morphologie, mode de résolution, variabilité intrinsèque). En effet, il fait apparaître un phénomène de plus grande amplitude que celui qui se manifeste avec un ISI plus long, ce qui permet une approche pertinente de chaque courbe individuelle sans avoir à recourir à la technique de la « grande moyenne » (« great average »), technique qui gomme toute variabilité interindividuelle et appauvrit les données susceptibles d'apporter des informations sur ce qui fait la singularité de chaque sujet particulier confronté à une tâche psychomotrice.

Nos résultats montrent également que si l'on veut utiliser la VCN dans un contexte clinique, il est intéressant de prendre en considération non pas un seul paramètre neurophysiologique, que l'on considérerait comme le « marqueur » spécifique de quelque activité cognitive, mais les relations qui existent entre paramètres différents neurophysiologiques, comportementaux et psychologiques. Par exemple, il est intéressant de constater que la signification péjorative de la PINV ne tient ni à sa présence ni à son amplitude mais au rapport qu'elle présente avec l'amplitude de la partie tardive de

la VCN. En effet, la présence d'une PINV ne peut pas être considérée comme un indice de pathologie puisqu'elle est rencontrée fréquemment dans ce groupe contrôle (31 % des sujets contrôles, dans les régions centrales, davantage encore dans les dérivations frontales). Mais, chez tous ces sujets, l'amplitude de cette PINV est toujours inférieure à celle de la VCN (la présence d'une PINV aussi ample que la VCN tardive ne se retrouve que chez un seul sujet sur les 86 et uniquement dans les régions frontales). En revanche, chez les patients psychiatriques, la PINV, lorsqu'elle est observée est souvent d'une amplitude identique voire supérieure à celle de la VCN [64].

Un autre exemple concerne la relation qui se manifeste entre l'amplitude de la VCN, le temps de réaction et le score à l'échelle d'anxiété. En effet, dans cette population en bonne santé, le niveau d'anxiété, s'il semble diminuer l'amplitude de la VCN, est sans influence sur la rapidité du TR, ce qui n'est pas le cas lorsqu'on a affaire à des populations de patients psychiatriques qui souffrent d'anxiété [24, 64, 96-98].

CONCLUSION

En conclusion, la constitution d'un groupe contrôle constitué par une population non-consultante représentative de la population générale permet d'apprécier la variabilité intrinsèque des différents constituants de la VCN, d'étudier leurs interrelations et de choisir ainsi les paramètres de mesures les plus adaptés à l'étude de patients psychiatriques. Elle constitue ainsi une étape indispensable à l'utilisation de la VCN en clinique et pourrait amener une certaine standardisation des protocoles d'enregistrement afin de pouvoir comparer les données obtenues dans des laboratoires différents.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout particulièrement M^{lle} Pascale Weerts pour son aide technique lors de l'enregistrement des protocoles et M. Jean-Claude Rousseau pour son soutien logistique.

RÉFÉRENCES

- 1 Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum XC, Winter AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964 ; 203 : 380-4.
- 2 Loveless NE. Event-related slow potentials of the brain as expressions of orienting junction. In : Kimmel HD, Van Olst EH, Orlebeke SF, Eds. *The orienting reflex in humans*. Hillsdale : Lawrence Erlbaum ; 1979. p. 77-100.
- 3 Donald MW, Young MJ. Habituation and rate decrements in the auditory vertex potential during selective listening. In : Kornhuber HH, Deecke L, Eds. *Progress in Brain Research*, 54, Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain. Elsevier : Amsterdam ; 1980. p. 331-6.
- 4 Timsit-Berthier M, Geronio A, Rousseau JC, Timsit M. Intérêt de l'étude dynamique de la VCN et de l'analyse de fréquence en psychopathologie. In : Obiols J, Ballus C, Gonzalez Monclus E, Pujol J, Eds. *Biological Psychiatry Today*. North Holland : Elsevier Biomedical Press ; 1979. p. 1283-8.
- 5 Tecce JJ. Contingent Negative Variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychol Bull* 1972 ; 77 (2) : 73-108.
- 6 Walter WG. Brain response to semantic stimuli. *J Psychosom Res* 1965 ; 9 : 51-61.
- 7 Rebert CS, McAdam DW, Knott JR, Irwin DA. Slow potential change in human brain related to level of motivation. *J Comp Physiol Psychol* 1967 ; 63 : 20-3.
- 8 Rebert CS, Tecce JJ. A summary of CNV and reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 (Suppl 33) : 173-8.
- 9 Otto DA, Leiffer LJ. Effects of varying the magnitude, duration and speed of motor response on the contingent negative variation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 ; 34 : 695.
- 10 Frost BG, Neill RA, Fenelon B. The determinants of the non-motoric CNV in a complex, variable foreperiod, information processing paradigm. *Biological Psychology* 1988 ; 27 (1) : 1-21.
- 11 Peeke SC, Callaway E, Jones RT, Stone GC, Doyle J. Combined effects of alcohol and sleep deprivation in normal young adults. *Psychopharmacology* 1980 ; 67 (3) : 279-87.
- 12 Timsit-Berthier M, Geronio A, Mantanus H. Inversion de polarité de la variation contingente négative au cours d'état d'endormissement. *Rev EEG Neurophysiol* 1981 ; 11 : 82-8.
- 13 Munte TF, Heinze HJ, Kunkel H, Scholz M. Human event-related potentials and circadian variations in arousal level. *Prog Clin Biol Res* 1987 ; 227B : 429-37.
- 14 Conrin J. The EEG effects of tobacco smoking-a review. *Clin Electroencephalogr* 1980 ; 11 (4) : 180-7.
- 15 Yamamoto T, Saito Y. Acute effects of alcohol on ERPs and CNV in a paired stimulus paradigm. *EEG* 1987 (suppl 40) : 562-9.
- 16 Dincheva E, Piperova-Dalbokova D, Kolev P. Contingent negative variation (CNV) and the distraction effect in extraverts and introverts. *Pers Individ Differences* 1984 ; 5 : 757-61.
- 17 Lolas F, Acuilera N. Extraversion and inhibition: a slow potential study. *Biol Psychiat* 1982 ; 17 : 963-9.
- 18 Werre PF. Contingent negative variation and interindividual differences. In : Sinz R, Rosenzweig MR, Eds. *Psychophysiology, Memory, Motivation and Event-Related Potentials in Mental Operations*. Amsterdam : Elsevier Biomedical Press ; 1983. p. 337-42.
- 19 Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976 ; 85 (4) : 374-82.
- 20 Pierson A, Ragot R, Ripoche A, Lesevre N. Electrophysiological changes elicited by auditory stimuli given a positive or negative value: a study comparing anhedonic with hedonic subjects. *Int J Psychophysiol* 1987 ; 5 : 107-23.
- 21 Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N, Stegagno L. Slow cortical potentials in subjects with high or low scores on a questionnaire measuring physical anhedonia and body image distortion. *Psychophysiology* 1981 ; 19 : 371-80.
- 22 Simons RF, McMillan WF, Ireland B. Anticipatory pleasure

- deficit in subjects reporting physical anhedonia: slow cortical evidence. *Biol Psychol* 1982 ; 3 (4) : 297-310.
- 23 Miller GA, Simons RF, Lang PJ. Electrocorical measures of information processing deficits in anhedonia. *Ann NY Acad Sci* 1984 ; 425 : 598-602.
 - 24 Knott JR, Irwin DA. Anxiety, stress and the contingent negative variation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968 ; 24 : 286-7.
 - 25 Knott JR, Irwin DA. Anxiety, stress and the contingent negative variation. *Arch Gen Psychiatry* 1973 ; 29 : 538-41.
 - 26 Low MD, Swift SJ. The contingent negative variation and the "resting" DC potential of the human brain: Effects of situational anxiety. *Neuropsychologia* 1971 ; 9 : 203-8.
 - 27 Tecce JJ, Savigano-Bowman J, Meinbresse D. Contingent negative variation and the distraction-arousal hypothesis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976 ; 41 : 277-86.
 - 28 McCallum WC, Papakostopoulos D. The CNV and reaction time in situations of increasing complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 (33 Suppl) : 179-85.
 - 29 Brown D, Fenwick P, Howard R. The contingent negative variation in a Go/No Go avoidance task: relationships with personality and subjective state. *Int J Psychophysiol* 1989 ; 7 : 35-45.
 - 30 Glanzman P, Froehlich WD. Anxiety, stress and contingent negative variation reconsidered. *Ann NY Acad Sci* 1984 ; 425 : 548-84.
 - 31 Amabile G, Pozzessere G, Fattaposta F, Albani GF, Ciccardi MC, Morocutti C. Electrophysiological (CNV) analysis of personality traits under stress. *Neuropsychobiology* 1984 ; 12 : 260-4.
 - 32 Proulx GB, Picton TW. The effects of anxiety and expectancy on the CNV. In : Karrer R, Cohen J, Tueting P, Eds. *Brain and Information. Event-related potentials, 1984*. p. 617-22.
 - 33 Delaunoy J, Timsit-Berthier M, Rousseau JC, Geronio A. Modification expérimentale de la phase terminale de la VCN. *Rev EEG Neurophysiol* 1975 ; 5 : 10-4.
 - 34 Gauthier P, Gottesman C. Étude de l'influence d'interférences sur la VCN chez le sujet normal. *J Physiol* 1974 ; 69 : 252A.
 - 35 Elbert T, Rockstroh B, Lutzenberger W, Birbaumer N. Biofeedback of slow cortical potentials. I. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980 ; 48 (3) : 293-301.
 - 36 Klein C, Rockstroh B, Cohen R, Berg P, Dressel M. The impact of performance uncertainty on the postimperative negative variation. *Psychophysiol* 1996 ; 33 : 426-33.
 - 37 Rockstroh B, Cohen R, Hauk O, Dobel C, Berg P, Horvat J. et al. Topography of the post-imperative negative variation in schizophrenic patients and controls obtained from high-resolution ERP maps. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999 (49 Suppl) : 210-4.
 - 38 Elbert T, Rockstroh B, Hampson S, Pantev C, Hoke M. The magnetic counterpart of the contingent negative variation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994 ; 92 (3) : 262-72.
 - 39 Skinner JE, Yingling CD. Central gating mechanisms that regulate event related potentials and behavior. A neural model for attention. In : Desmedt JE, Ed. *Progress in clinical neurophysiology, vol 1, Attention. Voluntary contraction and event related cerebral potentials*. Bâle : Karger ; 1977. p. 30-69.
 - 40 Rebert CS, Andreasi JL. Evoked potentials in neurotoxicology. *Int J Psychophysiol* 1993 ; 14 (1) : 1-3.
 - 41 Halgren E, Marinkovic K. General principles for the physiology of cognition as suggested by intracranial ERPs. In : Ogura C, Koga Y, Shimokochi, Eds. *Recent advances in event-related brain potentials research*. Amsterdam : Elsevier Science B.V ; 1996. p. 1072-84.
 - 42 Leynes PA, Allen JD, Marsh RL. Topographic differences in CNV amplitude reflect different preparatory processes. *Int J Psychophysiol* 1998 ; 31 (1) : 33-44.
 - 43 Timsit-Berthier M, Hausman J. Étude de la VCN et du phénomène de préparation motrice chez des enfants de 5 à 15 ans. *Rev EEG Neurophysiol* 1972 ; 2 : 141-6.
 - 44 Karrer R, Ivins J. Event-related potentials in mental retardates. In : Mc Callum WC, Knott JR, Eds. *The responsive brain*. Bristol : John Wright ; 1976. p. 154-7.
 - 45 Cohen J, Offner F, Palmer CW. Development of the contingent negative variation in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967 ; 23 : 77-8.
 - 46 Miyamoto T, Katayama J, Koyama T. ERPs, semantic processing and age. *Int J Psychophysiol* 1998 ; 29 : 43-51.
 - 47 Michalewski HJ, Thompson LW, Smith DB, et al. Age differences in the contingent negative variation (CNV): reduced frontal activity in the elderly. *J Gerontol* 1980 ; 35 : 542-9.
 - 48 Mantanus H, Timsit-Berthier M, Bruwier M, Lambion I, Dresse A, Timsit M. Changes in electrophysiological and biological variables with aging: a study on 25 elderly women. *EEG* 1987 (40 Suppl) : 718-26.
 - 49 Low MD, Borda RP, Frost JD, Kellaway P. Surface negative, slow potential shift associated with conditioning in man. *Neurology* 1966 ; 16 : 771-82.
 - 50 Irwin DA, Knott JR, McAdam DW, Rebert CS. Motivational determinants of the "contingent negative variation". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1966 ; 21 : 538-43.
 - 51 Higushi S, Watanuki S, Yasukouchi A. Effects of reduction in arousal level caused by long-lasting task on CNV. *Appl Human Sci* 1997 ; 16 (1) : 29-34.
 - 52 Loveless NE, Sanford AJ. Effects of age on the contingent negative variation and preparatory set in a reaction-time task. *J Gerontol* 1974 ; 29 : 52-63.
 - 53 Rohrbaugh JW, Syndulko K, Lindsley DB. Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science* 1976 ; 191 : 1055-7.
 - 54 Brunia CHM. Movement and stimulus preceding negativity. *Biol Psychol* 1988 ; 26 : 165-78.
 - 55 Timsit-Berthier M. Variation contingente négative et composantes endogènes du potentiel évoqué. *Revue générale. Rev EEG Neurophysiol* 1984 ; 14 : 77-96.
 - 56 Grossberg S. The processing of expected and unexpected events during conditioning and attention: a psychophysiological theory. *Psychol Rev* 1982 ; 89 : 529-72.
 - 57 Bauer H, Korunka CH, Leodolter M. Possible glial contribution in the electrogenesis of SPs. In : McCallum WC, Curry SH, Eds. *Slow potential changes in the human brain*. New York : Plenum Press ; 1993. p. 23-34.
 - 58 Skinner JE, King L. Electrogenesis of event-related potentials in the cerebral cortex of conscious animals. In : Pfuertscheller G, Buser P, Lopes da Silva FH, Petsche H, Eds. *Rhythmic EEG activity and cortical functioning*. Amsterdam : Elsevier ; 1980. p. 21-30.
 - 59 Libet B. Slow postsynaptic actions in ganglionic functions. In : Chandler M, Brooks C, Koizumi H, Sato A, Eds. *Integrative functions of autonomic nervous system*. Amsterdam : Elsevier ; 1979. p. 197-222.
 - 60 Marczyński TJ. Neurochemical interpretation of cortical slow potentials as they relate to cognitive processes and a parsimonious model of mammalian brain. In : McCallum WC, Curry SH, Eds. *Slow potential changes in the human brain*. New York : Plenum Press ; 1993. p. 253-73.
 - 61 Timsit-Berthier M. À propos de l'interprétation de la variation contingente négative en psychiatrie. *Rev EEG Neurophysiol* 1981 ; 11 : 236-44.

- 62 Timsit-Berthier M. Approche neurophysiologique des états dépressifs. *Psychol Méd* 1990 ; 22 : 757-63.
- 63 Timsit-Berthier M, Mantanus H, Poncelet M, Marissiaux P, Legros JJ. Contingent negative variation as a new method to assess the catecholaminergic systems. In : Gallai V, Ed. Maturation of the CNS and evoked potentials. Amsterdam : Elsevier Sciences Publishers BV, Biomedical division ; 1986. p. 260-8.
- 64 Timsit-Berthier M, Gérono A. Manuel d'interprétation des potentiels évoqués endogènes (P300 et VCN). Sprimont : Mardaga ; 1998.
- 65 Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev* 1990 ; 70 (1) : 1-41.
- 66 Elbert T. Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability. In : Mc Callum WC, Curry SH, Eds. Slow potentials changes in the human brain. New York : Plenum Press ; 1993. p. 235-52.
- 67 Lorig TS. Spatio-temporal display of event-related potential data in three dimension. *Brain Topography* 1995 ; 8 (1) : 3-6.
- 68 Tecce JJ, Hamilton BT. CNV reduction by sustained cognitive activity (distraction). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 (33 Suppl) : 229-37.
- 69 Rösler F, Clausen G, Sojka B. The double priming paradigm: a tool for analysing the functional significance of endogenous event-related brain potentials. *Biol Psychol* 1986 ; 22 : 239-68.
- 70 Roth WT, Duncan CC, Pfefferbaum A, Timsit-Berthier M. Applications of cognitive ERPs in psychiatry patients. *EEG* 1986 (38 Suppl) : 419-37.
- 71 Roth WT, Kopell BS, Tinklenberg JR, Hunsberger GE, Kraemer HC. Reliability of the contingent negative variation and the auditory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975 ; 38 : 45-50.
- 72 Griesel RD, Bartel PR. An assessment of the reliability of measures of the slow cerebral electrical potentials related to conditional expectancy (CNV). *Psychologia Africana* 1975 ; 16 : 1-6.
- 73 Abraham P, Docherty TB, Spencer SC, Verhey RH, Lamers TB, Emonds PM, et al. An international pilot study of CNV in mental illness. *Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain. Progr Brain Res* 1980 ; 54 : 535-42.
- 74 Lembreghts M, Crasson M, El ahmadi A, Timsit-Berthier M. Étude de la variabilité interindividuelle des potentiels évoqués auditifs exogènes et endogènes en condition d'attention volontaire. *Neurophysiol Clin* 1995 ; 25 : 203-23.
- 75 Amiel-Lebigre F. Quantification de l'impact événementiel: approche du réel ou chimère. *Psychologie Médicale* 1988 ; 20 (12) : 1715-7.
- 76 Amiel-Lebigre F, Gognalons-Nicolet M. Entre santé et maladie. Paris : Presses Universitaires de France. Les champs de la santé ; 1993.
- 77 Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Form Y. Palo Alto : Consulting Psychologists Press ; 1983.
- 78 Plutchik R, Van Praag HM. Interconvertibility of five self report measures of depression. *Psychiatr Res* 1987 ; 22 : 243-56.
- 79 Loas G, Salinas E, Guelfi JD, Samuel-Lajeunesse B. Physical anhedonia in major depressive disorder. *J Affect Dis* 1992 ; 25 : 139-46.
- 80 McCallum WC. How many separate processes constitute the CNV? *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-related Potentials and Behaviour*. McCallum WC, Zappoli R, Denoth F, Eds. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986 ; 38 Suppl : 192-6.
- 81 Loveless NE. The contingent negative variation related to preparatory set in a reaction time situation with variable fore-period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973 ; 35 : 369-74.
- 82 Ruchkin DS, Sutton S, Mahaffey D, Glaser J. Terminal CNV in absence of motor response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986 ; 63 : 445-63.
- 83 Starr A, Sandroni P, Michalewski HJ. Readiness to respond in a target detection task: pre- and post-stimulus event-related potentials in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995 ; 96 (1) : 76-92.
- 84 Garcia-Larrea L, Perchet C, Perrin F, Amenado E. Interference of cellular phone conversations with visuomotor tasks: an ERP study. *J Psychophysiol* 2001 ; 15 : 14-21.
- 85 Rösler F. Perception or action: some comments on preparatory negative potentials. *Event-Related Brain Res* 1988 ; 42 Suppl. EEG : 116-29.
- 86 Singh J, Knight RT, Woods DL, Beckley DJ, Clayworth C. Lack of age effects on human brain potentials preceding voluntary movements. *Neurosci Lett* 1990 ; 119 (1) : 27-31.
- 87 Kenemans JL, Smulders FT, Kok A. Selective processing of two-dimensional visual stimuli in young and old subjects: electrophysiological analysis. *Psychophysiology* 1995 ; 32 (2) : 108-20.
- 88 Hillyard SA. Intervention au premier colloque international sur la VCN, Liège, 11 et 12 février 1967. In : Dargent J, Dongier M, Eds. Variations Contingentes Négatives, Congrès et Colloques de l'Université de Liège, 52, 1969. p. 48-9.
- 89 Brown WS, Marsh JT, LaRue A. Exponential electrophysiology of aging: P3 latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983 ; 55 : 277-85.
- 90 Iragui VJ, Kutas M, Mitchiner MR, Hillyard SA. Effects of aging on event-related brain potentials and reaction times in an auditory oddball task. *Psychophysiology* 1993 ; 30 : 10-22.
- 91 Podlesny JA, Dustman RE. Age effects on heart rate, sustained potential, and P3 responses during reaction time tasks. *Neurobiol Aging* 1982 ; 3 : 1-9.
- 92 Fiori N, Bouchet F, Ferrandez AM, Pouthas V. Le traitement de l'information temporelle est-il modifié dès l'âge de 50 ans ? In : Brouillet D, Syssau A, Eds. Le vieillissement cognitif normal : vers un modèle explicatif du vieillissement. Bruxelles : DeBoeck Université ; 2000. p. 213-28.
- 93 Kok A, Zeef EJ. Arousal and effort; a review and theoretical synthesis of studies on age-related changes in event-related potentials. *EEG* 1991 (42 Suppl) : 324-41.
- 94 Macar F, Vitton C. An early resolution of contingent negative variation (CNV) in time discrimination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982 ; 54 : 426-35.
- 95 Miallet JP. Effet de l'anxiété sur l'attention : données des recherches cognitives. *Psychol Med* 1989 ; 21 : 109-23.
- 96 Boulenger JP, Bissierbe JC, Perier N, et al. Perturbations cognitives et pathologie de l'anxiété. *Psychiatr Psychobiol* 1988 ; 3 : 125-9.
- 97 Papart P, Ansseau M, Timsit-Berthier M. CNV in mood disorders. In : Ogura C, Koga Y, Shimokochi M, Eds. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam : Elsevier Science ; 1996.
- 98 Boudarène M, Timsit-Berthier M. Stress, anxiété et potentiels liés aux événements. *Encéphale* 1997 ; 23 : 237-50.