

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PSYCHIATRIE
(décret du 10 septembre 1990)

présentée et soutenue publiquement
le 10, Mars, 2014 à Poitiers
par **Monsieur Houssein Kourani**

Evaluation de l'oxygénation du cortex préfrontal, par
l'imagerie spectroscopique proche-infrarouge fonctionnelle
(fNIRS), dans le trouble obsessionnel compulsif, durant une
tâche de provocation de symptômes

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON

Membres : Monsieur le Professeur Roger GIL
Monsieur Le Professeur Wissam EL HAGE
Monsieur Le Docteur Nicolas LAFAY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nematollah JAAFARI



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie (**surnombre**)
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre**)
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Daniel, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**de septembre à décembre**)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (**surnombre**)
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maitres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maitre de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON,

Pour votre enseignement universitaire et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Roger Gil,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury et porter un regard transdisciplinaire à mon travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Wissam EL HAGE,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter que vous consacrer une partie de votre temps à juger cette thèse, Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Nicolas LAFAY,

Pour l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail et Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Nemat JAAFARI

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et m'avoir guidé et soutenu depuis le début de ma formation. Vous trouvez ici l'expression de ma gratitude, mon respect et mon amitié.

A mes collègues et amis, Merouane, Damien et Cécile, et Julien et sa petite famille : vous trouverez ici le témoignage de mon amitié.

Aux médecins seniors qui m'ont accompagné, soutenu et transmis leur savoir, Surtout Monsieur le Docteur Bendimerad, Monsieur le Docteur Bernadet, Monsieur le Docteur Meynard, ainsi que Madame le Docteur Rousseau. Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et mis à ma disposition tous les moyens pour réussir, vous trouverez ici ma reconnaissance et mon amour.

A ma famille, mon frère Hassan et sa famille, à mes sœurs Ehsane, son mari et Zeinab, à mon oncle Hussein et ses enfants. Vous trouverez ici l'expression de mon amour et ma reconnaissance

A ma belle famille, surtout à mes beaux parents, vous trouverez ici l'expression de mon respect et ma gratitude.

A mes amis, Haidar (Safa) et sa famille, Sauveur, Youssef, Serdar, Hussein (Abboud), Ali (Tfayli), à mon cousin Ali. A mon Ami Hussein, Fakih qui m'a aidé et soutenu dans ce travail vous trouverez ici le témoignage de mon amitié.

A mes patients, vous trouverez ici l'expression de mon dévouement et mon respect.

A mon pays natal, le Liban et mon pays d'adoption, la France. Merci.

A ma femme, Hanine tu trouveras ici l'expression de mon amour infini.

SOMMAIRE

Introduction.....	9
PARTIE I : Justification de l'étude.....	11
1. Description détaillée de la technique fNIRS.....	11
2. La fNIRS dans les pathologies psychiatriques	22
3. Le TOC : le modèle neurophysiologique.....	34
4. La tâche de provocation de symptômes : Etudes et résultats.....	41
PARTIE II: Patients et méthodes.....	44
1. Patients.....	44
a- Recrutements des patients	44
b- Critères d'exclusion.....	44
c- Information, consentement et entretien psychiatrique.....	44
2. Matériel, outils de Traitement et analyse des données.....	46
3. Méthode.....	48
a- La tâche de provocation de symptômes.....	48
b- Les images, le paradigme d'exposition.....	49
4. Critère d'évaluation.....	50
5. Traitement des données.....	53
PARTIE III : Résultats et discussion	57
1. Description de la population	57
2. Evaluation de la tâche de provocation de symptômes.....	57
3. Description générale de notre étude statistique	60
4. Résultats des données de fNIRS	61
a) Analyse des résultats de fNIRS par Groupe.....	61
b) Analyse de résultats fNIRS par condition.....	63
c) Analyse de la cinétique de l'oxygénation du cortex préfrontale	67
d) Analyses de la réponse individuelle chez les sujets TOC.....	69
5. discussion.....	72
Conclusion.....	75
Références.....	76

Introduction :

Le TOC (trouble obsessionnel compulsif) est une entité psychiatrique souvent méconnue et surtout sous diagnostiquée, affectant 2 à 3% de la population mondiale et occupant le 4^{ème} rang des maladies psychiatriques en terme de prévalence, et étant considéré par l'Organisation mondiale de la Santé comme une des pathologies entraînant le plus de morbidités (Stein, 2002).

Il est caractérisé par la présence d'une pensée, des images ou des impulsions intrusives et récurrentes appelés obsessions, associées à des comportements répétitifs tels que le lavage, la vérification, appelés compulsions qui apparaissent le plus souvent au sujet comme un phénomène pathologique, émanant de sa propre activité psychique et persistant malgré tous ses efforts pour s'en débarrasser.

La neurophysiologie clinique, a permis d'apporter un nouvel éclairage sur la physiopathologie du TOC, avec le modèle cortico-striato-thalamique, à travers les techniques de la neuro-imagerie fonctionnelles qui sont souvent associées à des tâches de provocation de symptômes. Ces dernières permettent une évaluation de l'activation cérébrale chez les patients souffrant d'un TOC. Des études récentes de neuroimagerie fonctionnelle ont montré que le cortex orbitofrontal et ainsi que d'autres régions du cerveau, y compris le cortex préfrontal dorsolatéral, peuvent jouer un rôle important dans la physiopathologie du trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

Dans l'idée de préciser le rôle du cortex préfrontal dans le TOC, nous allons utiliser l'imagerie par spectroscopie proche-infrarouge fonctionnelle (fNIRS), Cette technique de neuroimagerie a permis de comprendre les mécanismes neurobiologiques des plusieurs troubles psychiatriques. Et cela grâce à ses nombreux avantages, tel que l'innocuité, le faible coût et la facilité d'application par rapport aux autres techniques d'imagerie tel que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

Cependant cette technique n'a jamais été utilisée pour étudier le TOC dans un paradigme spécifique de provocation de symptômes.

L'objectif de cette étude est de caractériser l'activité du cortex préfrontal pendant une tâche spécifique de provocation de symptômes par la fNIRS chez les patients souffrant de TOC et de la comparer avec des sujets sains. Après une revue de la littérature concernant la technique d'imagerie par fNIRS et son utilisation en psychiatrie, nous allons détailler les études fonctionnelles utilisant des paradigmes de provocation de symptôme dans le TOC.

Par la suite une description détaillée de notre technique d'imagerie et notre tâche de provocation va être exposée, ainsi que les modalités pratiques de l'étude.

Les résultats obtenus seront ainsi détaillés et interprétés, puis confronté aux données de la littérature.

Nous discuterons en fin sur la future place de la fNIRS dans l'évaluation et la prise en charge des patients souffrant d'un TOC.

PARTIE I. Justification de l'étude:

1) Description détaillée de la technique fNIRS.

1.a) Historique de la fNIRS :

Depuis 1949 (Hill et al. 1949), il a été établi qu'une activité des cellules nerveuses était associée à un changement de leurs propriétés optiques. Ces changements ont été décrits sur des cellules in vitro puis dans des tissus corticaux entiers (Jobsis et al. 1974).

En 1977, Jobsis (Jobsis et al. 1977) a été le premier à évoquer la transparence du tissu cérébral à la lumière proche infrarouge, mais l'utilisation de cette propriété n'a pas été utilisée pour une évaluation des changements physiologiques. Depuis les années 1990, l'étude de Chance (Chance et al. 1997) a montré que les changements des propriétés optiques des tissus nerveux étaient associés aux changements physiologiques dus à l'activité cérébrale, par la suite Villringer et Chance (1997) ont montré qu'en raison du couplage neurovasculaire, l'activation du cerveau conduit à une augmentation dans le flux sang cérébral sans augmentation proportionnelle de la consommation d'oxygène, et par conséquent, à une augmentation de la concentration de l'oxyhémoglobine et une diminution de la concentration de la désoxyhémoglobine (Villringer et Chance, 1997).

Depuis le début des années 90, l'introduction de la spectroscopie proche-infrarouge fonctionnelle (fNIRS Functional Near-Infrared Spectroscopy) dans le domaine des neurosciences, a permis d'explorer et de valider le fonctionnement cérébral chez les sujets sains ou en cas de pathologies (par exemple, Colier et al., 1995, Duncan et al., 1996, Hoshi et Tamura, 1993 et Kato et al., 1993). La fNIRS est la seule technique permettant de mesurer des événements intravasculaire (oxyhémoglobine et dé-oxyhémoglobine) (Jobsis, 1977) et intracellulaire (cytochrome c-oxydase) (Heekeren et al. 1999) simultanément.

Depuis La fNIRS a été de plus en plus utilisée dans les études psychologiques, et en particulier sur des paradigmes visuels (par exemple, Herrmann et al., 2008, Kato et al., 1993 et Obrig et al., 2002), moteurs (par exemple, Gratton et al., 1995, Hirth et al., 1996 et Plichta et al., 2006), langagiers (par exemple, Herrmann et al., 2003, Quaresima et al., 2002 et Watanabe et al., 1998), et des paradigmes cognitifs (par exemple, Herrmann et al., 2005, Hoshi et Tamura 1997 et Schroeter et al., 2002) chez les sujets adultes, ainsi que des tests de perception et du langage chez les nourrissons (par exemple, Bartocci et al., 2000, Kotilahti et al., 2005, Kusaka et al., 2004 et Zaramella et al., 2001). Dans la dernière décennie, la portée de la recherche fNIRS a été de plus en plus étendue vers des changements anormaux de l'hémodynamique cérébrale pendant les études d'activation fonctionnelle. À notre connaissance, (H. Ayaz, 2014) à ce jour, au moins 115 articles

de recherche originaux ont employé fNIRS dans le domaine de la psychiatrie, parmi plus de 900 articles sur l'utilisation de la fNIRS dans les études d'activation du cerveau (voir Fig.1). Cette évolution souligne clairement l'intérêt de la fNIRS.

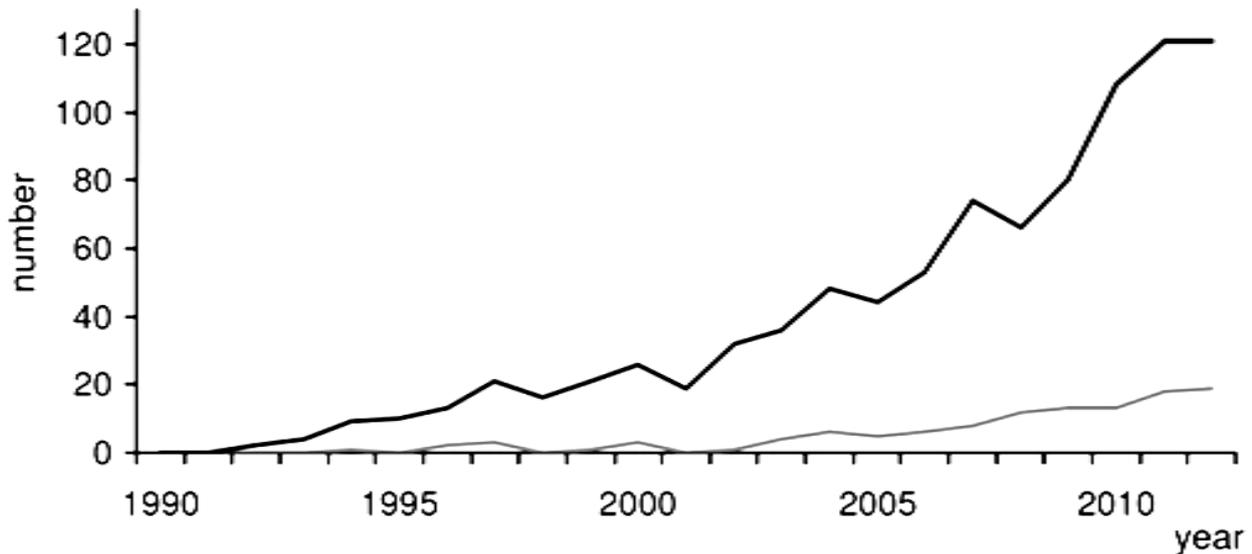


Fig. 1 : l'évolution du nombre de publications dans le domaine de la recherche en neuroscience et en psychiatrie. Le graphique ci-dessus (H. Ayaz, www.FNIRDevices.com) illustre l'évolution du nombre de publications dans le domaine de la recherche en neuroscience en général (courbe en noir), ainsi que le domaine de la psychiatrie en particulier (courbe en gris), utilisant la fNIRS.

1.b) Principe de la fNIRS :

La Spectroscopie est basée sur l'étude des signaux lumineux. De nombreux domaines de la science utilisent cette technique pour étudier la composition d'objets, à la fois organique et inorganique. Dans l'étude du fonctionnement cérébral, un rayon de lumière proche du spectre visible de lumière (NIR) est utilisé. Plus précisément, une source de lumière connue en tant que diode électroluminescente (LED), émet un rayon de lumière quasi-infrarouge, placé à la moitié du spectre d'absorption des chromophores (oxyhémoglobine, dé-oxyhémoglobine et cytochrome c oxydase) qui se trouvent dans le tissu nerveux.

Un détecteur de photons capte l'onde lumineuse résultant de l'interaction avec les chromophores suivant une trajectoire en forme de banane à la surface de la peau (voir la figure 2) (Gratton et al., 1994). Les caractéristiques de cette onde lumineuse changent par rapport à l'originale émise par la LED, cela est dû à la capacité d'absorption et de la dispersion du tissu nerveux et des chromophores.

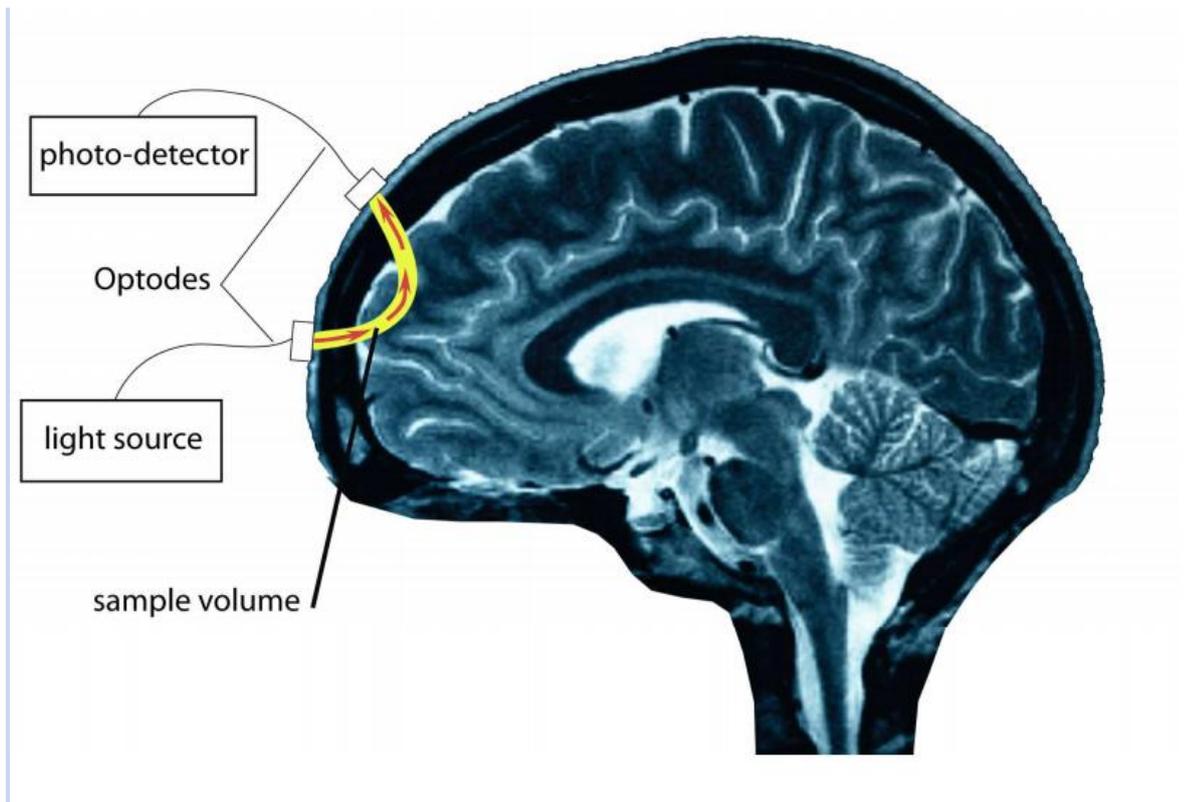


Fig.2 : Trajectoire des photons par spectroscopie transcranienne de la source lumineuse au détecteur. La lumière provenant de la source de lumière est guidée vers la tête par une optode. Un détecteur de photons permettra de recueillir la lumière qui sort de la tête à une distance de quelques centimètres. Les photons suivent une trajectoire en forme de banane de la source lumineuse au détecteur.

Les spectres d'absorption des chromophores (molécules qui ont un pouvoir d'absorption de la lumière) sont utilisés pour interpréter les niveaux d'atténuation de la lumière, ces derniers dépendent de la concentration de chromophores. La faible capacité d'absorption des tissus biologiques (composés principalement d'eau) est l'une des raisons qui expliquent pourquoi les ondes lumineuses pénètrent dans les structures extra-cérébrale avec presque aucune absorption des rayons NIR. En revanche, les chromophores répartis au niveau de notre organisme ont des propriétés optiques caractéristiques, ces dernières les permettent d'absorber les rayons proches de la lumière visible. La transparence du tissu biologique, ainsi que la capacité d'absorption des chromophores, permettent aux méthodes optiques d'être utilisées pour mesurer les réponses hémodynamiques (Chance et al. 1998; Villringer et Chance, 1997). Le spectre de la lumière optimale pour l'étude des fonctions cognitives varie entre 700 à 900 nm, ce qui pourrait être considéré comme la «fenêtre optique biologique», encadrée par la mobilisation de chromophore (Jöbsis, 1977) (voir la fig. 3).

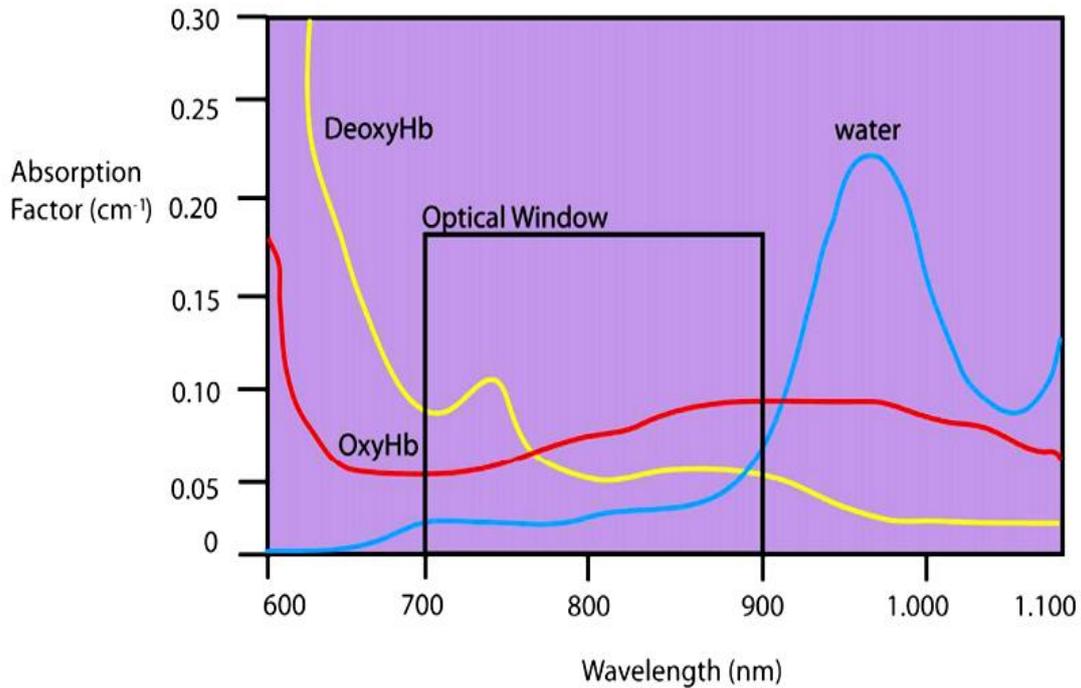


Fig. 3 : Spectre d'absorption NIR dans la fenêtre: Les spectres d'absorption de l'oxyHb et deoxyHb à 700-900 (fenêtre optique) permettent aux méthodes de spectroscopie d'évaluer leurs concentrations respectives. Au-delà de 900 nm, la majeure partie des photons sont absorbés par l'eau, ce qui rend les mesures plus difficiles.

L'une des limitations des fNIRS est sa faible capacité de mesurer dans la profondeur. Cette profondeur est déterminée principalement par deux facteurs : la longueur d'onde et la distance Inter-Optode (IOD) :

La longueur d'onde est l'une des grandeurs qui détermine la capacité de pénétration de la lumière. En microscopie confocale l'utilisation d'une longueur d'onde (λ) de 488 à 514 nm permet une pénétration dans le tissu cérébral d'environ 0,25 mm (Dirnagl et al. , 1991) . Lors de l'utilisation de la technologie photonique double avec une excitation de 830 nm (Kleinfeld et al. , 1998), la profondeur de pénétration peut dépasser 0,6 mm en dessous de la surface du cerveau . Néanmoins, la profondeur de pénétration est limitée par la fenêtre optique, dans la mesure où une longueur d'onde supérieure à 900 nm pénètre faiblement dans le tissu en raison de la haute capacité d'absorption de l'eau à ces longueurs d'onde (voir figure 3).

L'autre paramètre déterminant la distance parcourue par la lumière dans le tissu nerveux est la distance entre la source lumineuse et le détecteur. D'une manière générale, plus la distance source-détecteur est grande plus la lumière pénètre. Cependant, une grande distance peut également conduire à une plus faible intensité de la lumière captée par le détecteur. La distance idéale entre la source et le détecteur dépend de la profondeur capillaire et les variables démographiques des sujets de l'étude. La peau foncée et les cheveux très sombres peuvent absorber la plupart des longueurs d'onde, d'où une plus courte distance entre la source lumineuse et le détecteur serait recommandé,

ce qui augmente par la suite l'intensité de la longueur d'onde utilisée.

La principale interaction entre la lumière et le tissu est l'absorption, bien que ce dernier contienne un autre phénomène susceptible de modifier aussi les caractéristiques optiques d'une onde lumineuse.

Ce phénomène, connu sous le nom de dispersion, illustre la perte de photons due à l'absorption par un chromophore (l'hémoglobine) (la perte en fonction de la taille du détecteur et de la géométrie du système). La trajectoire d'un photon peut varier en traversant le tissu nerveux contenant des chromophores. Quelques photons seulement pourraient atteindre le détecteur sans subir de dispersion ou des effets d'absorption (les photons balistiques), certains seront absorbés par les chromophores (absorption), d'autres seront dispersés dans le volume d'échantillonnage et n'atteindront pas le détecteur (dispersion), et le reste, il atteindra le détecteur mais en traversant une trajectoire plus longue que celle traversée par les photons balistiques (scatter) (voir la figure 4). La dispersion altère la longueur d'onde de la lumière capturée par le détecteur, ce qui pourra induire par la suite des erreurs lors de l'analyse des processus biologiques qui sous-tendent les fonctions cérébrales.

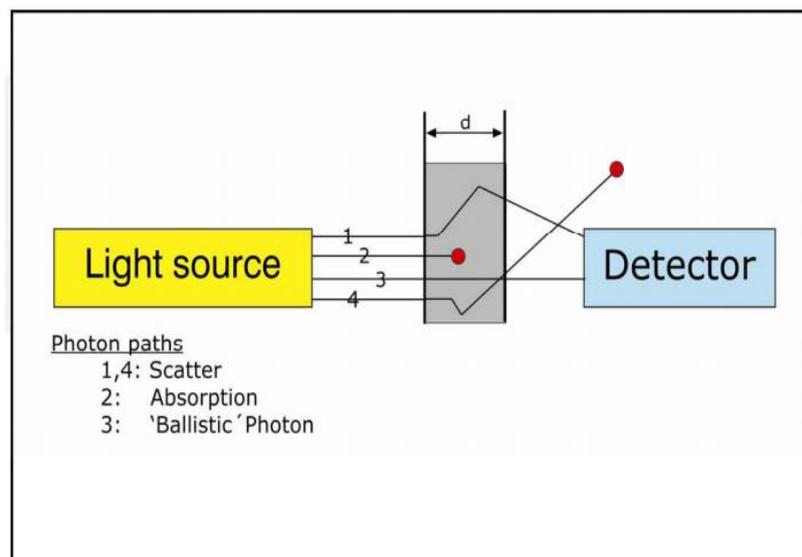


Fig. 4 : Trajectoire possible d'un photon en passant par les tissus biologiques.

Pour compenser le phénomène de dispersion et pour mieux analyser les caractéristiques optiques d'une onde lumineuse, une loi de Beer-Lambert modifiée est utilisée (tableau 1). Cette variante diffère de l'original dans sa conception de l'effet de dispersion. Dans une étude typique transcrânienne du cerveau humain, la longueur moyenne de la trajectoire de la lumière est six fois plus longue que la distance entre l'émetteur et le récepteur (Duncan et al. , 1995).

Dans la loi de Beer-Lambert modifiée, une nouvelle expression (B) est ajoutée pour représenter la trajectoire la plus longue de la lumière. Une deuxième modification de cette équation est également

nécessaire, étant donné qu'il y a des photons sont incapables d'atteindre le détecteur en raison de l'effet de dispersion. Un second terme est ajouté, (G), afin de mesurer la perte de photons par dispersion.

La procédure de modification de cette loi est la suivante :

Tableau 1 : Variantes de la loi originale de Beer-Lambert en raison de l'effet de dispersion.

Original/Modified Beer-Lambert Law	Equation
Original Beer-Lambert Law	$A = \epsilon \times c \times d$
Modified Beer-Lambert Law	$A = \epsilon \times c \times d \times B + G$
Assuming constant B and C gives	$\Delta A = \epsilon \times \Delta c \times d \times B$

A: absorbance, atténuation de la lumière (pas d'unité, étant donné que $A = \log_{10} P_0 / P$);

ϵ : absorption molaire d'unités de $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;

c: concentration du composé en solution, exprimée en mol^{-1} ;

d: longueur de la trajectoire de l'échantillon;

G: perte de photons par dispersion,

B: la plus longue trajectoire de la lumière induite par l'effet de dispersion.

1.c) Les approches techniques de la fNIRS :

Dans le but de localiser le fonctionnement cérébral à un moment précis, la neuroscience interprète les caractéristiques optiques de la longueur d'onde réfléchi par les différents chromophores endogènes présents dans des tissus nerveux. L'état fonctionnel des chromophores déterminera la quantité de la lumière du spectre absorbée, révélant ainsi l'état fonctionnel du cortex. Par exemple, le spectre d'absorption de l'hémoglobine dépend de l'état d'oxygénation de cette dernière (sang veineux vs sang artériel) (voir figure 3). En plus de l'hémoglobines, on distingue un autre chromophore important au niveau du tissu cérébral qui est : le cytochrome c oxydase, la dernière enzyme dans la réaction de phosphorylation oxydative, son spectre d'absorption dépend de son état rédox.

Beaucoup d'autres composants du tissu cérébral ont montré une capacité d'absorption, y compris la mélanine ou l'eau, cependant les rayons du proche infrarouge annulent pratiquement leur capacité d'absorption.

Mis à part les changements de la concentration de molécules ayant une capacité d'absorption, la dispersion provoque des changements dans les caractéristiques optiques de la lumière. Les changements provoqués par la dispersion ont été décrits à la suite de changements de l'état basal de neurones. On pense que des variations rapides de la dispersion sont temporairement liées aux

variations du potentiel de membrane (Stepnoski et al, 1991), tandis que les variations lentes de la dispersion reflètent probablement les variations du volume cellulaire. La section suivante présente une description des différents paramètres utilisés pour analyser longueurs d'onde et interpréter les résultats de l'étude.

– **Oxyhémoglobine et Déoxyhémoglobine :**

Le neurone a besoin des nutriments comme le glucose et de l'oxygène afin de produire le potentiel d'action (P.A.) qui est à la base de l'activité neuronale. Ces derniers sont transportés, aux neurones par le sang via les capillaires. L'activité neuronale produit une augmentation du débit sanguin cérébral régional (DSR ou rCBF regional cerebral blood flow) et donc l'oxygénation du sang régionale (rCBO). Bien que les mécanismes de la réponse hémodynamique fonctionnelle neuronale ne soient pas complètement compris, la réponse hémodynamique a été corrélée à l'activité neuronale : la réponse hémodynamique devient plus forte lorsque le niveau d'activité neuronale augmente.

Par conséquent, les variations du débit ou de l'oxygénation sanguine régionale pourraient être utilisées afin de localiser l'activité au niveau du cerveau avec une résolution spatiale élevée.

Lors de l'activation cérébrale, le métabolisme de l'oxygène (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO₂) augmente considérablement (Ances et al., 2001a; Dunn et al., 2005; Gjedde et al., 2002). Cette augmentation est due à une diminution de l'oxygénation des tissus qui sera compensée par la suite par l'augmentation de l'alimentation en O₂. Cette dernière résulte, elle-même, de l'augmentation de DSR et du volume sanguin cérébral (CVB) (Ances et al, 2001b; Enager et al, 2009; Offenhauser et al, 2005; Thompson et al, 2003), grâce à un mécanisme appelé le couplage neurovasculaire.

Si le stimulus est prolongé, la consommation du glucose et de l'oxygène doit être maintenue constante. Cela est possible grâce à augmentation de la densité capillaire, qui à son tour augmente le volume sanguin cérébral total (Clarke & Sokoloff, 1994; Gross et al., 1987; Klein et al., 1986). Cependant lorsque le stimulus est d'une courte durée, les variations hémodynamiques et métaboliques mentionnées en dessus ne sont pas produites de la même manière.

Notant que le DSR et le métabolisme d'oxygène varient, non seulement pour compenser la diminution d'oxygénation dans les tissus, mais aussi pour oxygéner les hémoglobines. Lorsque l'hémoglobine transporte l'oxygène, il est appelé oxyhémoglobine (oxyHb). Quand il le libère par augmentation du métabolisme de l'oxygène, il se transforme en déoxyhémoglobine (déoxyHb). Par conséquent, une région cérébrale est considérée active lorsque son débit sanguin (DSR) augmente, produisant ainsi une augmentation de l'oxyHb et une diminution de déoxyHb (Lindauer et al., 2001; Obrig et al., 1996b).

La grande quantité d'oxygène transportée vers la zone active du cerveau dépasse généralement celle utilisée en métabolisme ($CMRO_2$), ce qui provoque une surabondance du sang oxygéné dans les zones actives (Fox et al, 1988; Frostig et al, 1990; Lin et al, 2008; Lindauer et al, 2001; Mayhew et al, 2001). Quand il ya une augmentation du DSR, une hyper-oxygénation de tissu aura lieu (voir la figure 5). Différentes études optiques qui ont utilisées le fNIRS et l'IRMf ont rapporté que l'activité neuronale est précédée par une faible oxygénation (augmentation déoxyHb). Cette réponse vasculaire est difficile à mesurer et très controversée (Buxton, 2001; Frostig et al, 1990; Malonek & Grinvald, 1996; Obrig & Villringer, 2003).

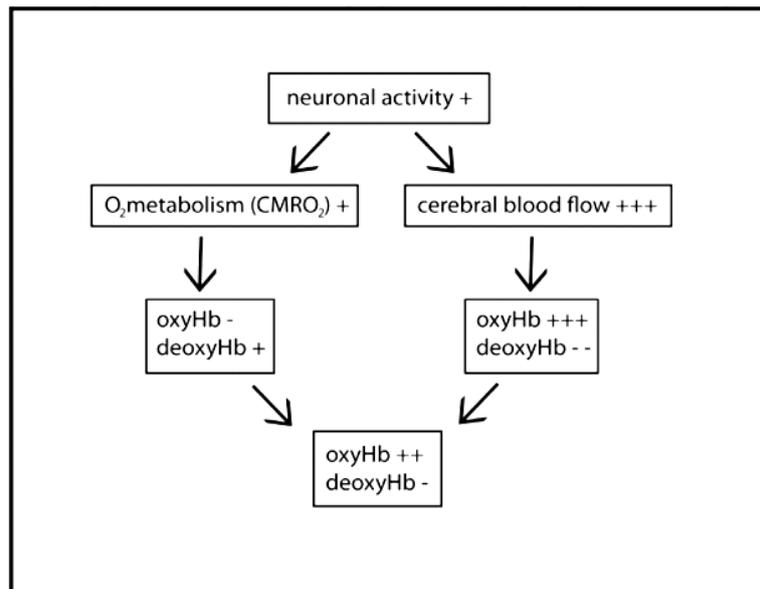


Fig. 5 : Diagramme montrant les variations métaboliques et hémodynamiques pendant une activité cérébrale.

Le débat scientifique, concernant quelle molécule permet de mesurer plus efficacement l'activité neuronale, a toujours eu lieu. Actuellement c'est la déoxyHb qui représente la molécule la plus utilisée par la technique de neuro-imagerie en neurosciences. Pour une analyse de l'activité corticale la déoxyHb est celle qui présente la plus forte corrélation avec la réponse BOLD en IRMf ($R = 0,98$, $p < 10^{-20}$), par rapport à celle de la molécule d'oxyHb ($R = 0,71$) ou de l'Hb TOTALE ($R = 0,53$) (Huppert et al, 2006). Ces mêmes résultats ont été obtenus par d'autres chercheurs (MacIntosh et al, 2003; Toronov 2001, 2003).

Parmi les propriétés optiques qui caractérisent les oxyHb et les déoxyHb c'est leur spectre d'émission proche de l'infrarouge ainsi que leur large sensibilité à différentes longueurs d'onde (voir figure 3), ce qui permet d'utiliser les méthodes optiques classiques pour quantifier leurs variations pendant le couplage neurovasculaire (Chance et al., 1993; Chance et al., 1998; Gratton et al., 1995; Hoshi et al., 1993; Villringer et al., 1993; Villringer & Chance 1997).

Pour calculer les différentes concentrations des oxyHb et des déoxyHb ainsi que la concentration

totale des Hb, la loi de Beer-Lambert modifiée est utilisée. La diminution de l'intensité lumineuse, suite aux phénomènes d'absorption et de la diffusion, par les tissus biologiques est exprimée comme suivant :

$$I = GI_0 e^{-(\alpha_{HB} C_{HB} + \alpha_{HBO2} C_{HBO2})L}$$

G est un facteur qui tient compte de la mesure géométrique et est supposé constant en cas de changement de concentration;

I₀ est l'intensité de la lumière incidente;

α_{HB} et **α_{HBO2}** représentent les coefficients d'extinction molaires;

C_{HB} et **C_{HBO2}** indiquent les concentrations des chromophores de déoxyHb et d'oxyHb, respectivement;

L représente la trajectoire des photons, une fonction d'absorption et de diffusion des coefficients μ_a et μ_b (Izzetoglu et al. 2007).

En mesurant les variations de la densité optique (DO) à deux longueurs d'onde, la variation relative d'oxy/déoxy-hémoglobine en fonction du temps peut être obtenue. Si la mesure de l'intensité à l'instant initial est I_b (base line), et à un autre moment, c'est I, le changement de la DO due à la variation de C_{HB} et C_{HBO2} pendant cette période correspond à:

$$\Delta OD = \log (I_b/I) = \alpha_{HB} \Delta C_{HB} + \alpha_{HBO2} \Delta C_{HBO2}.$$

Les mesures effectuées à deux longueurs d'onde différentes permettent le calcul de ΔC_{HB} et ΔC_{HBO2}. L'oxygénation et le volume sanguin (Hb TOTAL) peuvent alors être déduites ((Izzetoglu et al. 2007):

1. **Oxygénation** = ΔC_{HBO2} - ΔC_{HB}
2. **Volume sanguin** (Hb TOTAL) = ΔC_{HBO2} + ΔC_{HB}

Dès que la mesure débute, il est important de prendre en compte que le sujet, le traitement médicamenteux ou l'appréhension, pourraient avoir un effet quantitatif sur le débit sanguin (CBF). La NIRS (ou fNIRS) mesure les changements dans les concentrations des oxyHb et des déoxyHb dans le sang artériel et veineux intracérébrales, La comparaison alors des différentes mesures est basée sur l'hypothèse que la proportion du sang artériel et veineux reste constante. Pour cette raison, les facteurs qui modifient le volume veineux doivent être vérifiés. Les changements de la position de la tête susceptibles de se produire lors de la mesure par le NIRS, pourraient influencer sur la pression veineuse et modifier la proportion entre le sang artériel et veineux au niveau du système

vasculaire cérébral, le tonus des vaisseaux résistifs pourrait maintenir un débit constant de sang cérébral, les effets du changement de la position de la tête peuvent être négligeables.

Selon Toraro et al (1998), la mesure de la réactivité vasculaire cérébrale peut être effectuée sans tenir compte des changements de la position de la tête.

D'autres variables, à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats de l'oxyHb et de déoxyHb, sont ceux qui affectent le débit sanguin :

- 1) lorsque la perfusion de base augmente de 100% durant l'hypercapnie, (hypercapnie forte), la réponse de déoxyHb aurait presque disparu (Jones et al. 2005).
- 2) Au cours de l'hyperoxie (hyperventilation, ou sous conditions hyperbares), la clairance de déoxyHb diminue considérablement (Lindauer et al. 2003).
- 3) les effets des OxyHb et déoxyHb restent linéaires lorsque le stimulus dure entre 6-24 secondes. Toutefois, pendant les périodes de stimulation plus courtes, les effets non linéaires plus importantes entrent en jeu (Wobst et al., 2001).
- 4) Bien que l'hypothermie réduit le débit sanguin cérébral (CBF) de près de 50%, le couplage neurovasculaire se préserve. La réduction des changements fonctionnels du CBF induisent des réductions de déoxyHb et de CMRO₂ par la suite de l'activité neuronale (Royl et al., 2008).
- 5) Une étude récente a révélé que l'amplitude de la baisse de déoxyHb fonctionnelle dans le cortex somatosensoriel chez le rat a été réduite lorsque la pression intracrânienne augmente de 7 mmHg. Lorsqu'une pression intracrânienne (PIC) augmente de 14 mmHg, la réponse de déoxyHb était proche de 0 et même inversée à une ICP de 28 mmHg (Füchtmeier et al., 2010).
- 6) Les changements dans l'oxyHb, la déoxyHb et l'Hb total avaient une corrélation significative avec les changements de la vitesse de circulation (Flow velocity) du sang (Totaro et al., 1998).
- 7) Les paramètres de NIRS, induites par le CO₂, reflètent les variations dans les vaisseaux résistifs, et pourraient donc être considérés comme un indice de la réactivité vasculaire cérébrale (Toraro et al., 1998).

– **Cytochrome-c oxydase :**

Le cytochrome-c oxydase (Cyt-Ox), est une enzyme présente dans les mitochondries, elle est responsable de plus de 90% de la consommation cellulaire d'oxygène. Dans les mitochondries isolées, les Cyt-Ox en état redox ont montré une oxydation transitoire durant l'augmentation de

l'activité cellulaire (Chance & Williams, 1956), indiquant que l'état redox de Cyt-Ox pourrait fournir une bonne approximation pour évaluer les changements transitoires dans le métabolisme cellulaire pendant l'activité neuronale (Wong Riley, 1989). Le Cyt-Ox pourrait absorber la lumière dans le visible (Keilin, 1925) et dans le proche infrarouge du spectre électromagnétique (bande centrée autour de 830 nm) (Wharton et Tzagoloff, 1964). Il est en principe possible de mesurer les changements de Cyt-Ox à l'état redox *in vivo* (Cooper et al, 1994; Ferrari et al, 1990; Jöbsis, 1977).

Le cytochrome c oxydase pourrait théoriquement être un très bon marqueur biologique de du métabolisme cellulaire, avec le potentiel de fournir des informations plus directes sur l'activité neuronale que l'hémoglobine (Heekeren et al, 1999; Jöbsis, 1977). L'avantage théorique d'utilisation de cette enzyme comme marqueur de l'activité neuronale est qu'elle est beaucoup plus précise que l'oxyHb et la désoxy-Hb, étant donné que la demande de l'oxygène par le neurone est supérieure à leurs besoin pour l'activation neuronale (Fox et al., 1988). Néanmoins, alors que le Cyt-Ox peut être un marqueur plus précis pour mesurer l'activité neuronale, son utilisation dans les neurosciences comme un paramètre a été limitée par deux questions fondamentales:

1. L'utilisation de la NIRS non invasive pour détecter les changements de l'état redox de Cyt-Ox en réponse à l'activation cérébrale est freinée par des problèmes méthodologiques de spectroscopie, ces derniers sont liés à la modification de la loi de Beer-Lambert. Sur le plan méthodologique, le calcul du changement de l'état redox de l'enzyme peut être erroné en raison des hypothèses simplificatrices inhérentes à la modification de la loi Beer Lambert.
2. D'un point de vue physiologique, il n'est pas toujours clair si l'état redox de Cyt-Ox varie en réponse à l'activation fonctionnelle de cortex cérébral.

Des études récentes ont tenté de résoudre ces deux questions. De nouveaux algorithmes sont en cours d'élaboration et peuvent aider à discerner le rôle de Cyt-Ox au cours de l'activité cérébrale.

En résumé, le Cyt-Ox n'est encore pas largement utilisé dans la recherche sur les fonctions cérébrales normales. Cependant il est utilisé pour étudier les pathologies liées à un dysfonctionnement métabolique de la mitochondrie, comme étant un marqueur direct de l'oxygénation des tissus (Atamna et al., 2010; Levy et al, 2007; Pickrell et al, 2009). Les mécanismes et le contrôle de cette enzyme ont été discutés dans diverses revues (Cooper, 1990; Brown, 1992).

2) La fNIRS dans les pathologies psychiatriques :

La majorité des études « fNIRS » en psychiatrie, visaient à étudier les différences entre des groupes de population psychiatrique et des groupes sains, afin de décrire les anomalies de l'activité cérébrale sous-tendant l'étiopathogénie de la maladie. Les études ont principalement porté sur la schizophrénie (n = 20), les troubles affectifs (dépression unipolaire et bipolaire, n = 15) et les troubles anxieux (n = 9), ainsi que le TDAH (n = 4), le TOC (n=3), le trouble de la personnalité borderline (n = 2), les troubles alimentaires (n = 2), et de la toxicomanie (n = 1).

- 2.a) fNIRS et schizophrénie :

La première étude fNIRS chez les patients schizophrènes a été publiée en 1994, au cours d'une tâche de dessin en miroir et en utilisant deux voies (canaux) fNIRS, cette étude a permis de mettre en évidence les effets de la latéralité au niveau du cortex préfrontal (Okada et al . , 1994). Dans cette étude préliminaire, les données ont été analysées principalement sur un niveau descriptif en définissant les différents types de " profils de réponse " et sur l'analyse de leur fréquence relative dans les groupes contrôles et les groupes patients. Les auteurs ont détecté un « profil de réponse » pathologique observé uniquement chez les patients schizophrènes qu'ils interprétaient comme une perturbation de l'intégration inter-hémisphérique. En accord avec ces résultats, une autre étude (Fallgatter et Strik , 2000) a confirmé une altération de la latéralisation frontale chez les patients schizophrènes pendant une tâche Go – NoGo, un résultat qui a également été constaté chez les sujets sains ayant des scores élevés de schizotypie au cours des différentes tâches cognitives (Folley et Park, 2005, Hori et al . , 2008a et Hori et al . , 2008b). Depuis, des progrès méthodologiques ont permis d'effectuer des enquêtes plus systématiques de la fonction corticale dans la schizophrénie à l'aide de dispositifs multi-voies fNIRS et / ou des stratégies d'analyse de données plus sophistiquées. Dans l'ensemble, ces études ont détecté des profils d'activation cérébrale pathologiques dans la schizophrénie (en particulier dans le cortex préfrontal) lors de diverses tâches neurocognitives (par exemple , la génération de nombres aléatoires , Tour de Hanoi , Stroop , tests de fluence verbale , tâches Go / Nogo) (Kubota et al . , 2005, Quaresima et al . , 2006 , Quaresima et al . , 2009 et Shinba et al . , 2004). Dans quasiment tous les cas , des réponses hémodynamiques réduites ont été observées dans les régions préfrontales des patients schizophrènes par rapport aux sujets témoins (Ehlis et al . , 2007 , Ikezawa et al . , 2009, Quaresima et al . , 2009, Shimodera et al . , 2012, . . Shinba et al , 2004, Takeshi et al , 2010 et Zhu et al , 2010) reproduisant ainsi la conclusion générale de hypofrontalité cérébrale également constatée par d'autres méthodes de neuroimagerie (à l'exception notable chez un patient souffrant de schizophrénie catatonique résistant , voir Grignon et al . (2008)). En utilisant la Time-resolved spectroscopy (TRS ou

spectroscopie résolue dans le temps) NIRS, Hoshi et al. (2006) ont étendu la conclusion de hypofrontalité cérébrale dans la schizophrénie à l'état de repos, avec une réduction des concentrations de l'hémoglobine dans le cortex préfrontal, en particulier chez les patients chroniques (> 10 ans). Lee et al. (2008) ont montré une grande concordance de fNIRS et de l'IRMf simultanément au cours de la même tâche de mémoire de travail chez les patients schizophrènes, confirmant la validité générale de la fNIRS sur des sujets pathologiques. Dans une analyse cinétique de la réponse neurovasculaire, Takizawa et al. (2008) ont constaté que les réponses hémodynamiques frontales étaient plus lentes chez les patients schizophrènes lors d'une tâche de fluence verbale (VFT), par rapport au sujet sain, qui présente avec une pente plus raide de la concentration d'hémoglobine oxygénée au début de la tâche (Takizawa et al., 2008).

Par ailleurs, les réponses hémodynamiques préfrontales ont été altérées par des caractéristiques cliniques comme par exemple l'âge au début de la maladie (Koike et al., 2011a), la réponse au traitement médicamenteux (Watanabe et Kato, 2004), et les scores d'évaluation des symptômes psychopathologiques (Ikezawa et al., 2009, Nishimura et al., 2011 et Shinba et al., 2004) indiquant une implication fonctionnelle du cortex préfrontal (PFC) et les dimensions spécifiques des symptômes. Dans une étude plus récente, en utilisant fNIRS pendant l'exécution d'une tâche de fluence verbale (VFT), Koike et al. (2011b) ont démontré que les sujets à ultra haut risque (UHR) de développement d'un trouble psychotique présentaient une activité réduite du cortex préfrontal ventro-latéral et fronto-polaire ainsi que des régions antérieure temporales, en comparaison aux témoins. Cette réduction de l'activité était corrélée au stade clinique de la maladie au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) (Koike et al., 2011b).

2.b) fNIRS et troubles affectifs :

La première étude a été réalisée aussi par Okada et al. (1996) sur l'aspect de la latéralisation frontale chez les patients souffrant d'un épisode dépressif majeure (EDM) au cours d'une tâche de dessin en miroir. Le principal résultat était un « modèle de réponse » (pattern) de latéralité anormal chez environ la moitié des patients, avec une plus grande activation dans l'hémisphère non-dominant par rapport à l'hémisphère dominant, contrairement aux sujets témoins. Suite à ces travaux préliminaires, plusieurs études fNIRS ont rapporté une diminution de l'oxygénation fronto-temporale bilatérale chez les patients souffrant de dépression unipolaire utilisant le test de fluence verbale (Herrmann et al., 2004, Matsuo et al., 2002, Noda et al., 2012, Ohta et al. 2008, et Pu et al., 2012a) et les tâches de mémoire de travail (Working memory task) (Pu et al., 2011 et Schecklmann et al., 2011a). Dans certaines études, l'activation du cortex fronto-temporale avait une corrélation négative avec la sévérité des symptômes (Noda et al., 2012) et une corrélation

positive avec une tâche adaptative (compensatoire) (Pu et al. , 2012a). Une étude récente chez des sujets sains (Sato et al., 2011), sur les différents états affectifs, a montré une corrélation négative entre l'activité du cortex préfrontal et l'humeur dépressive, pendant une tâche verbale de mémoire de travail.

Dans deux études similaires sur la dépression à début tardif, pendant différentes tâches cognitives, une réduction de l'activité dans les régions fronto-temporales ainsi qu'un déficit d'activation, en particulier dans le cortex fronto-polaire, ont été corrélés avec un mauvais fonctionnement social (Pu et al., 2008 et Pu et al., 2012b). La réduction de l'oxygénation préfrontale dans la dépression tardive a également été montrée par Matsuo et al. (2005), même en cas d'absence de différences de performance. Par ailleurs, les patients ont montré une réactivité vasomotrice réduite dans un test à l'inhalation de CO₂, indiquant qu'un dérèglement microvasculaire préfrontal pourrait sous-tendre les aspects de dysfonctionnement du lobe frontal dans les dépressions à début tardif.

Le trouble bipolaire a également été étudié en utilisant fNIRS. Dans ce cas une réduction fonctionnelle du lobe frontal pourrait généralement être confirmée lors des tâches de mémoire de travail et de fluence verbale VFT (par exemple , Schecklmann et al . , 2011a) , même dans les stades de rémission/euthymie de la maladie (Matsuo et al . , 2002 , Matsuo et al . , 2004 et Matsuo et al . , 2007) . En revanche, Kubota et al. (2005) ont trouvé une oxygénation préfrontale, particulièrement importante, chez les patients bipolaires dans des tâches liées à l'attention et aux capacités cognitives non-verbales , même en présence d'altérations de performance. Dans une étude temporelle, Kameyama et al. (2006) ont pu différencier les patients unipolaires des patients bipolaires par leurs motifs (patterns) d'activation fronto-temporales: les patients souffrant de dépression unipolaire ont montré un niveau de HbO₂ aplati lors d'une tâche de fluence verbale, tandis que les patients bipolaires présentaient une réponse d'amplitude normale mais retardée. Ces résultats indiquent l'intérêt potentiel de la grande résolution temporelle de fNIRS dans le diagnostic des différents troubles affectifs.

2.c) fNIRS et troubles anxieux :

Les études fNIRS sur les troubles anxieux ont porté jusqu'à présent sur le trouble panique, le syndrome de stress post traumatique (PTSD) , le TOC et la phobie spécifique.

Pour le trouble panique, les études de fNIRS indiquent une activation réduite du cortex préfrontal (PFC) gauche (en particulier lors de l'activation cognitive en général (Nishimura et al , 2007) ainsi qu'une hypofrontalité bilatérale généralisée (Ohta et al , 2008), ainsi que pendant l'exposition à des stimuli anxiogènes et affectifs (Akiyoshi et al . , 2003 et Tanii et al., 2010) . Dans une étude portant sur 109 patients souffrant de trouble panique, Nishimura et al., (2009) ont montré une corrélation significative entre les variations d'oxygénation liée à la tâche et la sévérité des

symptômes , comme par exemple l'oxygénation du cortex préfrontal gauche qui était négativement corrélée avec la fréquence des attaques de panique , alors que la concentration en hémoglobine(l'irrigation ou HHb) du cortex préfrontal droit a été associée à la sévérité de l'agoraphobie . L'activation du cortex préfrontal droit a également été augmentée chez les sujets sains lors des tâches d'anxiété d'anticipatoire avec une corrélation positive avec le degré d'évitement (Morinaga et al . , 2007).

Dans le cas de syndrome de stress post traumatique, les études précédentes indiquent que - suite à un traumatisme - des différences subtiles dans la réponse hémodynamique pourraient être ou pas en mesure de prédire le développement ou pas d'un syndrome de stress post traumatique, (PTSD) ultérieur (Matsuo et al, 2003a) ; Bien que les deux groupes ont montré une augmentation des concentrations de l'hémoglobine oxygénée (HbO₂) au niveau du cortex préfrontal lors de l'exposition à des éléments en lien avec traumatisme, seuls les patients présentant un syndrome de stress post traumatique ont montré une diminution significative de la concentration en Hb ainsi qu'une augmentation de la réponse électrodermale (EDR). En plus, les patients ayant développé un syndrome de stress post traumatique (PTSD) ont montré une réduction considérable de l'activation du cortex préfrontal (PFC) au cours d'une tâche de fluence verbale (VFT), cela serait probablement lié à un déficit de l'attention et de la concentration (Matsuo et al., 2003b). Globalement, ces études indiquent que les patients souffrant d'un syndrome de stress post traumatique (PTSD) montrent des modifications différentes de la réponse hémodynamique cérébrale lorsqu'ils sont confrontés à des éléments traumatisants, tandis que le dysfonctionnement frontal pendant les tâches cognitives semble être lié à des altérations primaires des capacités d'attention.

Enfin, en analysant les réponses hémodynamiques induites par une tâche auditive de provocation de symptômes chez des patients souffrant de phobies dentaires, Koechel et al. (2011) ont rapporté une hyper activation de l'aire motrice supplémentaire (SMA) chez les patients, pendant l'exposition au son d'une fraise de dentiste, reflétant probablement une initiation d'un comportement de fuite pendant l'exposition. Sur une population non clinique, Kudo et al. (2008) ont trouvé une diminution du débit sanguin cérébral frontal chez les sujets qui avaient déjà subi des traitements dentaires désagréables, pendant l'exposition à un stimulus sonore simulant le matériel dentaire. En raison de la nature silencieuse de la fNIRS, elle a pu montrer sa grande efficacité pour examiner l'activation corticale provoquée par des stimuli acoustiques et auditifs spécifiques, impossibles à réaliser par d'autres techniques d'imagerie plus bruyantes.

- **2.d) fNIRS dans le trouble obsessionnel compulsif :**

Très récemment dans le cadre du TOC, Ota et al. (2012), et Okada et al. (2012) ont examiné la réduction des réponses hémodynamiques préfrontales mesurée par NIRS dans des populations pédiatriques et adultes respectivement. En outre, Ils ont déterminé les changements hémodynamiques cérébraux en réponse à une tâche de stroop couleur-mot chez des sujets souffrant de TOC et des témoins sains appariés selon l'âge et le sexe. Ils ont constaté que les changements en OxyHb dans le groupe témoin étaient significativement plus marqués que ceux dans le groupe de TOC dans le cortex préfrontal, en particulier dans le cortex fronto-polaire (Ota et al., 2013), et dans le cortex préfrontal latéral gauche (Okada et al., 2012).

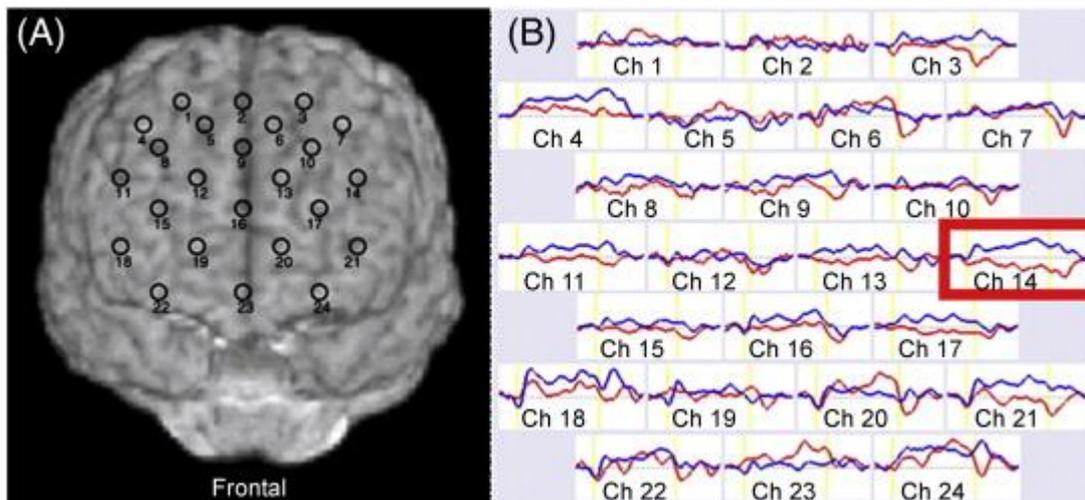


Fig. 6a: Changements en oxyhémoglobine des différentes régions du cortex frontal les lignes bleues représentent la moyenne de la variation de la concentration en oxyhémoglobine chez les sujets témoins, et les lignes rouges représentent la moyenne chez les sujets TOC.(Okada et al 2012).

Dans une étude encore plus récente, Hirosawa et al. (2013) ont étudié les changements de la concentration de l'HbO₂ durant une tâche de fluence verbale (VFT) chez les sujets adultes souffrant d'un TOC et des sujets témoins. Dans cette étude, les patients souffrant d'un TOC avaient des variations significativement moins importantes de l'oxyhémoglobine au niveau du cortex préfrontal droit, ces résultats contrastent avec les résultats d'Okada et al. . Selon Hirosawa et al, ces différences de résultats peuvent être expliquées par le paradigme utilisé ou la taille de la population étudiée (20 sujets Toc dans l'étude de Hirosawa Contre 12 sujets TOC dans l'étude d'Okada.

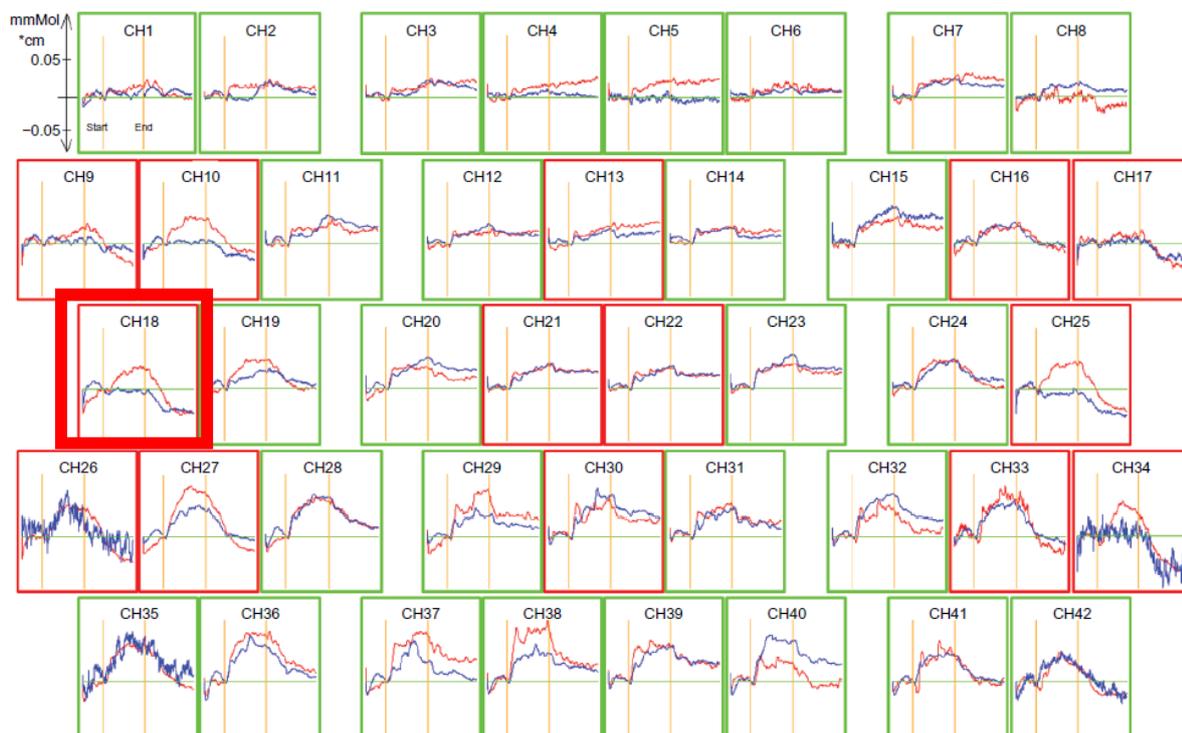


Fig. 6b Changements en oxyhémoglobine des différentes régions du cortex frontal, les lignes rouges représentent la moyenne de la variation de la concentration en oxyhémoglobine chez les sujets témoins, et les lignes bleues représentent la moyenne chez les sujets TOC. (Hirosawa et al. 2012). sur ces variations seule la valeur de la voie 18 (PFC droit), à gauche de l'écran présentait une différence statistiquement significative après correction).

Devant la contradiction des résultats entre ces deux études, et l'utilisation de paradigmes de provocation non spécifiques, une étude avec un paradigme plus robuste et reproductible pourrait donc de décrire la réponse hémodynamique du PFC dans le TOC.

2.e) FNIRS dans les troubles de la personnalité :

En ciblant l'un des troubles de la personnalité les plus fréquemment étudiés, deux études de fNIRS ont, jusqu'à présent, étudié la fonction du lobe frontal dans la régulation des émotions (Ruocco et al . 2010a) et les expériences de l'exclusion sociale (Ruocco et al . 2010b) dans le cas du trouble de la personnalité borderline. Lors de la visualisation d'images à valence affective négative, les patients borderline ont présenté une pente réduite d'augmentation d'oxygénation dans les voies préfrontales gauches par rapport aux témoins (Ruocco et al. 2010a). Par ailleurs, la variation de l'oxygénation avait une corrélation négative avec les symptômes cliniques, à savoir : le degré des difficultés interpersonnelles et les angoisses d'abandon, respectivement. De plus, les patients borderline ont été montré une hyperactivation dans la région médiane du cortex fronto-polaire, au cours des expériences de l'exclusion sociale (Ruocco et al . , 2010b), suggérant des mécanismes neuronaux différents en lien avec les différentes dimensions de la maladie. Il n'existe pas par ailleurs d'autres

études sur les troubles de la personnalité, cependant, il existe des indices montrant que les caractéristiques de la personnalité sont liées aux variations hémodynamiques du lobe frontal tel que mesurées par la fNIRS chez les sujets sains. Plus précisément, certains traits de personnalité tels que la « recherche de nouveauté » (novelty seeking) (Ito et al., 2005) , l'amabilité et le neuroticisme (Sato et al., 2012), ont été montrés une corrélation avec les changements de l'oxygénation corticale .

2.f) FNIRS dans les troubles du comportement alimentaire :

Jusqu'à présent, les études fNIRS chez les patients souffrant de troubles de comportements alimentaires sont rares. Dans une étude fNIRS préliminaire, sur l'oxygénation cérébrale dans les troubles du comportement alimentaire (TCA), Uehara et al. (2007) ont étudié un groupe mixte de 11 patients souffrant d'une anorexie mentale ou de boulimie, en comparaison à un groupe de participants sains, pendant l'exécution d'une tâche de fluence verbale (VFT), ils ont trouvé une différence dans l'oxygénation pendant la tâche fNIRS. Dans un plus grand échantillon, de 27 patients, Suda et al. (2010) ont trouvé des réponses hémodynamiques significativement réduites chez les patients souffrant de TCA au niveau des régions fronto-temporales bilatérales. Par ailleurs, les scores de la tendance à l'amaigrissement et de la restriction/boulimie ont été corrélés à l'oxygénation pendant la tâche dans les régions fronto-temporales droites et orbito-frontales gauches, respectivement, indiquant une participation différentielle des régions corticales distinctes dans différents aspects de la symptomatologie TCA.

2.g) FNIRS dans l'abus de substances :

Schecklmann et al. (2007) ont démontré chez les patients alcoolodépendants sevrés, au cours d'une tâche de fluence verbale (VFT), une réduction globale de l'oxygénation dans les zones fronto-temporales, malgré des performances normales de la tâche. Alors que Marteaux et Suhr (2010) ont montré une réduction de l'activation du cortex préfrontal (PFC) chez des sujets poly dépendants et peu qualifiés.

2.h) - FNIRS en pédopsychiatrie :

FNIRS dans les troubles du déficit de l'attention :

La majorité des études sur la fNIRS dans les troubles du développement chez les enfants portent sur le TDAH (trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité). Ces études ont porté notamment sur les modifications de l'activité du PFC pendant différents paradigmes expérimentaux

impliquant des fonctions exécutives, telles que des Stroop Task (Jourdan Moser et al., 2009, Negoro et al., 2010 et Xiao et al., 2012), les tâches de mémoire (Working Memory) (Schecklmann ET al., 2010), le test des tracés (Trail MAKing Test) (Weber et al., 2005) ou le test Go / NoGo (Inoue et al., 2012 et Xiao et al., 2012). À l'exception d'une étude, ces enquêtes montrent systématiquement un métabolisme de l'oxygène atténué dans le lobe frontal. Cette hypofrontalité est d'un intérêt particulier dans la recherche axée sur le traitement actuel concernant le TDAH. Des études récentes de fNIRS sur des patients adultes souffrant de TDAH montrent une persistance de l'hypofrontalité après la puberté (Ehlis et al., 2008, Schecklmann et al., 2008, Schecklmann et al., 2011c et Schecklmann et al., 2012).

- FNIRS dans les troubles du spectre autistique :

Comme dans les TDAH , la plupart des études hémodynamiques par fNIRS dans les Troubles du Spectre autistique ont ciblé les régions préfrontales (Kawakubo et al . , 2009, Kita et al . , 2011 , Tamura et al . , 2012 et Xiao et al . , 2012) , avec quelques études, sur les effets de la stimulation auditive, ciblant les régions temporales (Funabiki et al . , 2012 et Minagawa - Kawai et al . , 2009). Alors que Minagawa - Kawai et al. (2009) ont démontré une réduction de l'activité temporale gauche pendant le décodage phonologique chez les patients présentant un trouble du spectre autistique (TSA).Cependant , Funabiki et al . (2012) n'ont pas trouvé de variation anormale dans le profil de réponse au niveau du cortex temporal pendant la stimulation auditive . Cependant, ils ont montré que le profil de réponses hémodynamiques préfrontales était réduit chez les enfants souffrant d'un TSA, et que cela était probablement dû à une absence de conscience acoustique (acoustic unawareness). Les études sur les enfants TSA sont complétées par deux articles traitant le trouble envahissant du développement (TED) chez les adultes, révélant une activité du cortex préfrontal « PFC » réduite pendant le traitement implicite des expressions faciales effrayantes (fearful face expressions) (Nakadoi et al . , 2012) ainsi que la fluence verbale (Kuwabara et al . , 2006) . Enfin, dans un échantillon mixte des enfants et des adultes, Kawakubo et al TSA. (2009) ont constaté une hypoactivation du cortex préfrontal PFC bilatérale chez les adultes souffrant d'un TSA au cours de la tâche de fluence verbale (VFT), alors que cette différence n'était pas apparente chez les enfants autistes par rapport aux enfants sains. En plus, les frères et les sœurs en bonne santé des adultes autistes ont montré un profil de variation de l'oxyhémoglobine intermédiaire entre celle trouvée chez les sujets sains et les sujets de TSA. Dans un essai novateur, Suda et al . (2011) ont utilisé la fNIRS pour étudier l'activation du cortex fronto-temporale chez les adultes sains au cours de conversations en face-à-face et ont trouvé un impact négatif de traits autistiques sur variations régionales du volume sanguin cérébral au niveau du sillon temporal

supérieur (t1), qui serait potentiellement impliqué dans la pathologie de la TSA. Cet essai présente la particularité d'être réalisée dans des conditions relativement réalistes..

2.i) fNIRS dans les pathologies du sujet âgé :

Particularité de la vascularisation corticale du sujet âgé

Dans un large échantillon de 325 sujets âgés sains, Herrmann et al., (2006). ont mis en évidence l'importance des effets de l'âge sur l'hémodynamique corticales pendant les tâches cognitives: Par rapport aux jeunes adultes, les sujets âgés ont montré une réduction de l'augmentation de la concentration de l'oxyhémoglobine et l'absence de la latéralisation gauche de l'activation cérébrale au cours d'une tâche de fluence verbale VFT. L'âge serait un facteur prédictif de la réduction de l'oxygénation corticale au niveau de la jonction frontale inférieure, contrastant avec une augmentation de l'activité au niveau du cortex frontal moyen et le gyrus supra-marginal (Heinzel et al., 2013b) due à des processus compensatoires ou une réorganisation corticale.

fNIRS dans la maladie d'Alzheimer

L'oxygénation cérébrale chez les patients souffrant de démence de type Alzheimer a été souvent étudiée pendant des tâches de fluence verbale montrant une diminution ou altération de latéralisation hémisphérique (Fallgatter et al . , 1997) ainsi qu'une réduction de l'augmentation de la concentration en oxyhémoglobine (HbO₂) (reflétant une diminution de l'activation corticale) dans différentes régions corticales, en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Arai et al. , 2006 et Herrmann et al. , 2008b) et le cortex pariétal (Arai et al . , 2006 et Hock et al . , 1997). Un défaut d'activation du cortex préfrontal gauche au cours d'une tâche de fluence verbale (VFT) a également été constaté chez les sujets âgés souffrant d'une dépression majeure (Matsuo et al. , 2000) , ce qui indique que des déficiences respectives peuvent exister sous différentes pathologies au cours du vieillissement. Seules quelques études ont jusqu'à présent décrit la réduction de l'activation corticale chez les patients souffrant de démence dans les domaines cognitifs en dehors de la tâche de fluence verbale, comme par exemple l'orientation visio-spatiale (Zeller et al . , 2010) ou l'arithmétique (Hock et al . , 1996). Des études novatrices sur les effets du vieillissement dans l'hémodynamique corticale ont été réalisées sur différents sous-groupes de pathologies :

- tel que des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et des patients ayant un niveau de déficience cognitive légère (Arai et al , 2006 .).
- Ou en combinant la fNIRS avec d'autres types d'imageries hémodynamiques , tels que le PET (Hock et al . , 1997) , l'échographie Doppler (van Beek et al . , 2010 et van Beek et

al . , 2012) ou l'IRMf (Tak et al . , 2011) , afin de valider les anomalies corticales observées dans la démence .

Dans cette dernière étude, par exemple, Tak et al. (2011) ont demandé à des patients souffrant d'une démence vasculaire sous-corticale d'exécuter une tâche de simple de contraction isométrique de l'avant bras « hand grip test » en utilisant fNIRS (24 voies) et une IRMf simultanée afin d'élucider le couplage neuro-vasculaire. La réponse corticale métabolique et hémodynamique était réduite au niveau du cortex moteur, ainsi que le couplage de la circulation sanguine cérébrale et de métabolisme cérébral de l'oxygène était plus faible. Tomioka et al . (2009) ont présenté une façon innovante de mettre en œuvre les mesures fNIRS dans l'étude de la maladie dans une étude de fNIRS par 56 voies, la tâche consistait à effectuer une conduite normale et à éviter la collision, dans un simulateur de conduite d'automobile. Les réponses hémodynamiques frontales ont été évaluées chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et des sujet témoins. Dans le groupe Alzheimer, l'élévation de la concentration en oxyhémoglobine était réduite pendant la tâche d'évitement de collision, mais pas pendant la conduite de routine. Par ailleurs les changements d'oxygénation préfrontale étaient positivement corrélés avec des retards de freinage chez les sujets sains, tandis que les sujets souffrant d'Alzheimer ont montré une forte corrélation négative , suggérant un lien direct entre les troubles de comportement et des anomalies hémodynamiques fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer. Au total, ces résultats montrent le potentiel de la fNIRS dans l'évaluation de l'oxygénation corticale dans les maladies liées à l'âge, malgré la probable perte de sensibilité du signal fNIRS chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes.

2.j) FNIRS dans l'évaluation des effets neurologiques des traitements:

Richter et al (2007) étaient les premiers à évaluer l'efficacité d'un traitement par la fNIRS, chez les sujets déments sous Galantamine après 4 et 8 semaines de traitement, avec une absence d'amélioration de l'oxygénation du cortex préfrontal dorsolatéral chez les sujets malades sous traitement, par rapport aux sujets sains. Par la suite, Deux études (Monden et al . , 2012 et Weber et al . , 2007) ont évalué les effets neurocognitifs de la Méthylphénidate dans le TDAH chez les enfants, par la fNIRS, pendant des tâches attentionnelles et des paradigmes de contrôle du comportement. Schecklmann et al. (2011b), ont examiné des patients adultes diagnostiqués « TDAH », sous Méthylphénidate, et ont trouvés des réponses hémodynamiques atténuées fronto-temporales pendant une tâche de stimulation olfactive. De plus, les profils d'activation du cortex temporal avaient tendance à se normaliser sous traitement.

L'intérêt de la fNIRS dans ces études consiste, au delà de l'aspect scientifique et exploratoire, à l'avantage particulier de la fNIRS en termes de facilité d'application, dans des études longitudinales nécessitant des mesures répétées et dans un cadre expérimental stable.

2.k) FNIRS dans l'évaluation des effets des substances psychoactives :

Deux études ont étudiés les effets de substances sur le l'oxygénation corticale : l'étude de Stohler et al. (1999) sur les effets de l'héroïne et la méthadone et l'étude d' Obata et al. (2003) sur l'alcool.

2.l) Intérêt de la fNIRS :

La fNIRS représente une modalité d'imagerie cérébrale d'un intérêt particulier pour la psychiatrie. En premier lieu, la portabilité et la tolérance de la NIRS fait qu'elle est relativement insensible aux artefacts de mouvement. L'innocuité de cette technique et l'absence de contre indications font d'elle aussi une technique de choix chez certains patients ayant des contre indication physiques ou une claustrophobie. La disponibilité et le coût faible de cette technique (cette technique ne nécessite pas de frais d'entretien ou de fonctionnement) par rapports aux autres modalités de neuroimagerie sont un atout aussi important. Enfin, la haute résolution temporelle (pouvant aller jusqu'à 10 Hz sans altérer de la résolution spatiale) de la NIRS est utile pour caractériser les d'une manière dynamique l'activité corticale. Néanmoins la NIRS présente plusieurs inconvénients qui limitent son utilisation :

- Le premier est le caractère superficiel de la mesure (au niveau de la couche corticale du cerveau), et l'absence de possibilité d'évaluer les structures cérébrales profondes, la mesure indirecte de l'activité cérébrale, en mesurant les variations relatives de l'oxygénation cérébrale, elle ne peut donc pas fournir l'état d'oxygénation absolue ;
- En plus, l'absence de la spécificité de mesure au tissu cérébral, ce qui limite son usage et la rend dépendante d'autres techniques d'imagerie.

3) Le Trouble obsessionnel compulsif : le modèle neurophysiologique

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une affection fréquente touchant 2 à 3 % de la population générale. Il s'agit d'un trouble anxieux invalidant d'évolution le plus souvent chronique. Les obsessions sont définies par l'irruption intrusive et incessante dans la pensée d'une idée qui entraîne une anxiété importante. Les compulsions sont des comportements, répétitifs ou ritualisés, visant à neutraliser ou à réduire la charge anxieuse provoquée par l'émergence des pensées obsédantes. L'approche phénoménologique du TOC oriente vers l'altération d'un certain nombre de fonctions : détection des erreurs, processus émotionnels, motivationnels et de récompense. D'abord, des études ayant utilisé des techniques d'imagerie fonctionnelle à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP) ont identifié une activité fonctionnelle anormalement élevée, dans des régions localisées du cerveau, y compris le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur, et le noyau caudé (Baxter et al. 1987; Swedo et al., 1989a, 1989b). Ensuite, d'autres études ayant utilisé la tomographie par émission monophotonique (TEMP) (SPECT) ont indiqué un dysfonctionnement du cortex orbitofrontal et du noyau caudé (Busatto et al., 2000; Machlin et al., 1991). la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRMf) utilisée plus récemment dans plusieurs études a démontré que plusieurs régions cérébrales des patients souffrant de TOC présentent une activité anormale, qu'il s'agisse de la région orbitofrontale, du cingulum antérieur, du noyau caudé ou du thalamus (Adler et al., 2000; Breiter et al., 1996; Friedlander & Desrocher, 2006; Remijnse et al., 2006).

a) Le modèle orbitofronto-striatal de TOC

– Les preuves anatomiques de son implication :

Les premiers travaux basés sur des études anatomiques chez les primates ont montré l'existence au niveau du cerveau de plusieurs circuits aux fonctions relativement spécialisées. Ces derniers sont nommés « boucles fronto-striatales ». Ces circuits sont organisés en parallèle, ils relient les noyaux gris centraux au cortex frontal (Alexander et al., 1986). Il a été suggéré que chaque circuit joue un rôle fonctionnel relativement spécifique, dont la connexion à des zones relativement distinctes du cortex frontal. En plus il a été identifié une boucle orbitofronto latérale qui implique des projections du cortex orbito-frontal (OFC : orbitofrontal cortex) au noyau caudé et le striatum ventral, puis au thalamus médiodorsal via le pallidus interne et enfin le retour du thalamus à l'OFC. Plus récemment, les chercheurs ont modifié le modèle de ce circuit pour y inclure l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale basolatérale, ces structures sont largement liées à l'OFC. En se basant sur les connaissances actuelles concernant les fonctions de ces régions limbiques dans

les états affectifs et la perception émotionnelle, il a été attribué au circuit orbito-frontal une fonction affective (Laurent et al, 1998; Phillips et al, 2003) (voir Fig. 7).

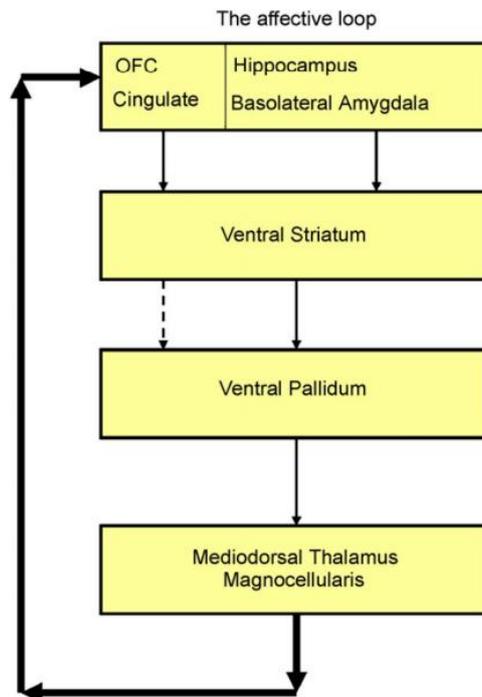


Fig . 7 : Schéma du circuit orbitofronto-striatale affectif. Un dysfonctionnement au niveau de ce circuit a été suggéré comme cause du TOC (trouble obsessionnel compulsive). D'après Laurent et al. (1998).

- La fonction du cortex Orbitofrontal :

Les données des études de lésions chez les animaux et chez l'homme suggèrent fortement que le cortex orbito-frontal joue un rôle crucial dans les aspects émotionnels et dans la motivation (Rolls, 2004; Elliott et Deakin, 2005; Kringelbach, 2005). Cela a été illustré par le célèbre cas de Phineas Gage, un ouvrier de chemin de fer qui a subi des dommages de l'OFC dans un accident ce que lui a causé de profonds changements de comportement émotionnel (Harlow, 1868). Des études plus récentes ont de nouveau montré que les patients présentant des lésions orbito-frontales montrent systématiquement des changements de comportement liés à des émotions non appropriées et à une mauvaise prise de décision (Eslinger et Damasio, 1985; Bechara et al, 1994; Damasio et al, 1994). Des études d'imagerie fonctionnelle ont attribué au cortex orbito-frontal un rôle dans l'attribution et la surveillance des changements dans la valeur de la récompense, y compris l'anticipation de la récompense attendue et la probabilité de telles récompenses (Tremblay et Schultz, 1999, 2000; Hikosaka et Watanabe, 2004). D'autres travaux ont suggéré que les régions médianes et latérales de l'OFC peuvent avoir des fonctions dissociables, avec l'OFC latérale étant particulièrement susceptible d'être activé quand une réponse précédemment associée à la récompense doit être

supprimée, ce qui indique qu'il peut jouer un rôle inhibiteur (Elliott et al., 2000).

En accord avec ces résultats de l'imagerie, des lésions orbito-frontales chez les animaux et les êtres humains mènent à des défauts dans l'apprentissage des récompenses liés à des tâches spécifiques, comme par exemple l'apprentissage inverse (McEnaney et Beurre 1969 ; Jones et Mishkin , 1972; . Rolls et al., 1994). La preuve neuropsychologique de la fonction du cortex orbito-frontal suggère également que ce domaine est nécessaire pour la réalisation de tâches d'apprentissage et des tâches de prise de décisions qui nécessitent une évaluation de la valeur de la récompense des options possibles (Clark et al.; 2004; . Elliott et Deakin , 2005).

- **Le circuit Orbitofronto-sous-corticale dans les TOC :**

Il a été démontré plusieurs fois l'implication du circuit cortico-striato-thalamique (impliquant l'OFC) dans la neuropathologie de TOC (Saxena (2003)). Différentes études utilisant la Tomographie par émission de positons (PET), une technique qui permet de mesurer le fonctionnement du cerveau via le métabolisme cérébral du glucose, ont montré une augmentation significative du métabolisme dans l'ensemble des deux hémisphères cérébraux, le noyau caudé et le gyrus orbital chez les patients souffrant de TOC (Baxter et al. , 1987, 1988) . Ces travaux ont été reproduits au niveau du cortex orbito-frontal, certaines études ont montré une augmentation du métabolisme au niveau de l'OFC chez les patients TOC (Nordahl et al, 1989;. Swedo et al, 1989;. Sawle et al, 1991;. . McGuire et al 1994; Rauch et al., 1994; Cottraux et al., 1996) , d'autres n'ont pas trouvé cette corrélation (Martinot et al., 1990; Perani et al., 1995; Busatto et al., 2000; Saxena et al., 2001b) . Cette incohérence entre ces études pourrait être due à des différences démographiques dans les groupes des sujets choisis par les différentes études, par exemple, dans l'égalité , l'impartialité ou le IQ, en plus de nombreuses études ont inclus des patients avec un diagnostic de dépression ou d'autres troubles psychiatriques (voir par ex Swedo et al., 1989).

Certaines études qui ont été faites chez des modèles animales ont montré que le traitement par des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), un traitement de première ligne actuel de la TOC, est associé à une baisse du taux des autorécepteurs 5HT-1D dans l'OFC. En outre, cette régulation se produit sur une période de temps de 8 semaines, compatibles avec la durée des effets thérapeutiques des ISRS chez les patients (el Mansari et al, 1995; Bergqvist et al, 1999). Cependant, le rôle de la sérotonine dans le TOC reste difficile à comprendre par le fait qu'environ 50% des patients souffrant de TOC ne répondent pas aux ISRS (Greist et al., 1995). En outre, il existe des preuves indirectes pour un rôle d'autres neurotransmetteurs dans les TOC, comme la dopamine (Denys et al., 2004). Westnberg et al (2007) ont montré que le traitement des patients TOC avec des antagonistes des récepteurs de la dopamine D2 augmente significativement les effets des ISRS.

- **Comment des déficits dans des régions du circuit fronto-striatal pourraient être rapportés à l'expression des symptômes du TOC?**

La relation entre les symptômes du TOC et la dérégulation du circuit orbitofronto – striatal a été bien caractérisée. Graybiel et Rauch (2000) ont développé un modèle de ganglions cortico-basal de TOC en se basant sur les études qui ont montré que les ganglions basaux influencent à la fois le profil des générateurs de la moelle épinière et du tronc cérébral ainsi que les générateurs du cortex cérébral. Ils ont suggéré que l'activité au niveau du circuit frontostriatal pourrait être impliquée dans l'établissement des habitudes cognitives, et dans le développement des habitudes motrices. Saxena et al., (1998 , 2001a) ont utilisé ce modèle pour montrer que le TOC est induit par un déséquilibre entre les voies directes (excitatrices) et les voies indirectes (inhibitrices) au sein de ce circuit , ce qui conduit au développement de comportements obsessionnels-compulsifs . Plusieurs études montrent l'implication du cortex orbitofrontal dans la représentation de récompenses et de punitions (O'Doherty et al., 2001; Murray et al. 2007) , l'anxiété et le traitement des émotions (Zald et Kim , 1996b ; Kalin et al., 2007.) et dans le contrôle inhibiteur (Elliott et al., 2000) . Depuis que les compulsions sont classiquement posées pour réduire l'anxiété, et suggèrent des déficits des inhibiteurs sous-jacents (Chamberlain et al., 2005), il est plausible que la dysfonction de l'OFC joue un rôle important dans la manifestation de symptômes du TOC . En effet, les études de TEP montrent que l'activité de l'OFC chez les patients TOC augmente par rapport aux témoins à l'état de repos .

b) D'autres régions potentiellement impliquées dans les TOC :

1) Les données des études cognitives :

Du point de vue cognitif, des patients TOC qui souffrent des difficultés d'exécution des tâches classiques définies comme «orbitofrontal-dépendant» ont été rarement décrits, cependant il a été souvent décrits des patients TOC qui ont des déficits dans plusieurs autres processus cognitifs qui ne sont pas connues comme des fonctions orbitofrontal-dépendants, comme par exemple des difficultés pour des tâche, de commutation (set shifting), d'inhibition de la réponse (response inhibition) et de planification.

Ces déficits ont été montré chez des patients traités et non traités (Mataix-Cols et al., 2002 ; Watkins et al., 2005 ; Chamberlain et al., 2006), ils persistent au fil de temps (Nielen and Den Boer, 2003; Roh et al., 2005; Bannon et al., 2006), malgré les effets de l'intervention pharmacologique (les ISRS et le CBT) sur la réduction de l'anxiété, l'expression des symptômes de TOC et l'hyperactivité métabolique (Benkelfat et al, 1990;. Baxter et al, 1992;. Swedo et al, 1992;. Saxena et al., 1999).

Les déficits dans des tâches de commutation (set shifting) et d'inhibition de la réponse sont également présents chez les patients TOC du premier degré (Chamberlain et al., 2007b). Les déficits d'inhibition de la réponse sont associés à des anomalies structurelles du cerveau chez les patients et parfois chez leurs parents non souffrant de TOC (Menzies et al., 2007) indiquant qu'ils peuvent être un marqueur de risque génétique pour le TOC. Ils pourraient alors être utiles pour clarifier à la fois la classification diagnostique de trouble obsessionnel-compulsif et de sa base génétique sous-jacente. En résumé, les déficits dans les tâches de commutation, de la planification et de l'inhibition de la réponse indiquent que des régions hors la boucle orbitofronto-striatal, comme le cortex préfrontal dorso-latéral et ventro-latéral et le cortex pariétal pourraient être impliquées dans la pathologie de TOC.

2) Preuves de TEP :

Certaines études d'imagerie fonctionnelle montrent l'implication de plusieurs régions hors le circuit orbitofronto-striatum dans les troubles de TOC (tableau 2). Comme par exemple Rauch et al (1994) qui ont identifié par le TEP ou tomographie par émission de positrons (en anglais PET : positron emission tomography) des nouvelles régions impliquées dans le TOC dont le gyrus angulaire au niveau du lobe pariétal et le cortex visuel.

En plus, il a été identifié dans une autre étude de TEP une forte réduction du taux de métabolisme de glucose au niveau des lobes pariétales bilatérales chez les patients TOC (Nordahl et al., 1989). Cependant ils n'ont pas trouvé des anomalies significatives dans les noyaux gris centraux, une zone considérée comme clairement impliqué dans le TOC.

Un peu plus tard, une autre étude utilisant toujours le TEP a montré que le débit sanguin cérébral au niveau de la jonction temporo-pariétale, en particulier du côté droit, a été corrélé négativement avec l'intensité des symptômes (McGuire et al., 1994). En outre, des études basées sur la technique de tomographie d'émission monophotonique (TEMP) dites aussi SECT (de l'anglais ; Single photon emission computed tomography), et qui mesurent le débit sanguin régional en utilisant ^{99m}Tc -HMPAO), indiquent des anomalies pariétales chez les TOC (Rubin et al, 1992; Lucey et al, 1995).

3) Preuves d'IRMf :

Des études d'IRMf utilisant le paradigme de provocation de symptômes (provocation symptom) ont suggéré une activation anormale au circuit affectif chez les patients TOC lors de l'exposition aux symptômes (Breiter et al, 1996;. Adler et al, 2000;. Shapira et al, 2003;. Mataix-Cols et al, 2004;. Nakao et al, 2005b; Schienle et al, 2005), ce qui est également mise en évidence avec la méta-

analyse ALE impliquant certaines de ces études (Fig. 2). Ces études d'IRMf montrent également des changements dans l'activation de régions théoriquement imprévus tels que la DLPFC (cortex préfrontal dorso latéral) et le cortex pariétal pendant la provocation des symptômes. Ces études montrent alors qu'il y a des régions hors le circuit orbitofronto-striatum et qui répondent aussi anormalement à l'exposition aux symptômes chez les patients souffrant de TOC. Un certain nombre d'études d'IRMf utilisant des tâches cognitives signalent également des anomalies dans des régions du DLPFC et de cortex pariétal (Maltby et al, 2005; Van den Heuvel et al, 2005; Viard et al, 2005; Remijnse et al, 2006) (Voir Fig. 2) et tableau 2 pour un résumé des régions ont signalé comme anormal en cas de contrôle des études IRMf du TOC.

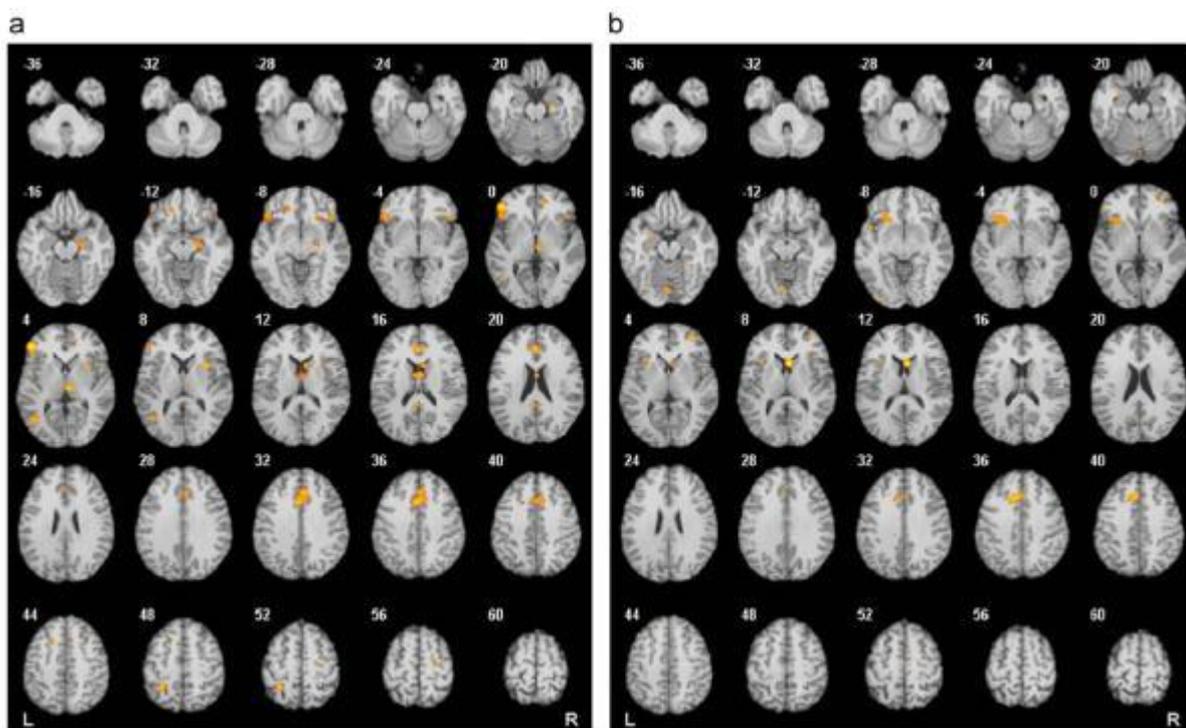


Fig.8 : Les résultats d'une méta-analyse quantitative des études d'IRMf rapportant des différences cas-témoins pour le TOC à travers une gamme de paradigmes: (a) les zones où l'activation était plus importante chez les patients TOC que les témoins sains ($p < 0,05$) et (b) les zones où l'activation était plus importante chez les témoins sains que les patients TOC ($p < 0,05$). Les marqueurs de R et L désignent le côté droit ou gauche du cerveau, les numéros désignent la dimension z de chaque coupe dans l'espace Du MNI (Montreal Neurological Institute). (Menziés et al 2008).

En résumé, l'ensemble des études d'imagerie fonctionnelles, métaboliques et structurales indiquent qu'un dysfonctionnement dans le circuit orbito-frontal, des structures limbiques telles que le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale, contribue à la pathologie de TOC. Parmi les résultats obtenues par ces études certaines sont très convaincantes comme par exemple: (i) le circuit orbitofronto-striatal montre un métabolisme élevé chez les patients souffrant de TOC par rapport aux témoins, cette augmentation est en particulier associée à l'expression des symptômes de TOC et à l'anxiété, (ii) le volume du cortex orbito-frontal est toujours réduit chez les TOC (voir et Fig. 3) et (iii) que les

anomalies d'activation sont observés dans ces régions au cours de l'IRMf chez des patients TOC par rapport aux témoins (fig. 8). La relation causale entre ces observations structurales et fonctionnelles est toujours inconnue, cependant il a été montré que les changements fonctionnels du cerveau pourraient diminuer par certaines approches thérapeutiques qui réduisent également les symptômes du TOC et l'anxiété (Saxena et al. 1999).

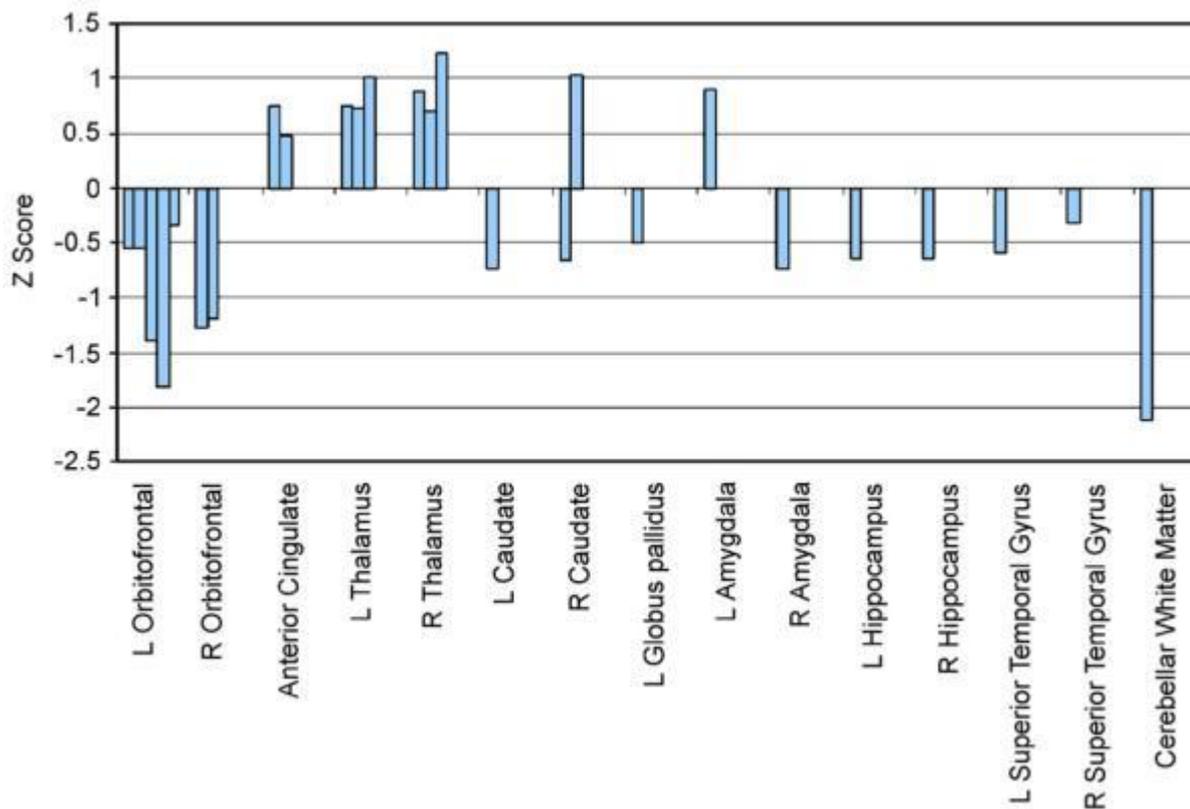


Fig.9 : Z scores des différentes régions cérébrales (Menzies et al 2008)

4) Le cortex préfrontal

Certaines études cognitives ont montré l'implication de plusieurs zones frontales autre que le cortex orbitofrontal dans la neuropathologie de TOC. En particulier, on note le DLPFC et les lobes pariétales qui sont impliqués dans des fonctions telles que la planification, et, qui font partie de la boucle préfronto-striato-dorsolatérale. Parmi les preuves sur l'implication de DLPFC dans le TOC c'est l'augmentation significative du marqueur neuronal putatif de N-acétyl-aspartate dans le DLPFC dans 15 cas de TOC pédiatrique (Russell et al naïfs. 2003). Autres régions supplémentaires qui peuvent aussi être affectés dans le TOC comprennent le gyrus frontal inférieur / cortex préfrontal ventro-latéral, connues pour être essentielles pour l'inhibition de la réponse (Aron et al., 2003).

Les études anatomiques chez les primates montrent une connectivité anatomique entre les différentes régions qu'on suppose qu'elles sont impliquées dans le TOC. Ces connexions ont été

démontrés entre les régions pariétales et la DLPFC (Cavada et Goldman-Rakic , 1989;. Romanski et al, 1997; Roberts et al, 2007) et les deux régions qui contribuent au circuit de préfronto-striatum dorsolatéral. En outre, certaines études ont suggérées des connexions entre le lobe pariétal et des zones du circuit de orbitofronto-striatal dont leurs fonctions ont été déjà décrites comme anormales chez les patients TOC, comme par exemple l'OFC (cortex orbitofrontal) (Cavada et Goldman-Rakic , 1989 pariétal; Zald et Kim , 1996a), le thalamus (Giguère et Goldman-Rakic, 1988) et le striatum (Yeterian et Pandya, 1993).

En résumé le model de TOC proposé jusqu'au aujourd'hui n'est pas limité aux régions orbitofronto striatales et les structures limbiques associées telles que l'amygdale, mais il implique également des anomalies dans des systèmes cérébrales supplémentaires, y compris notamment les régions pariétales frontales et latérales qui peuvent représenter le modèle du circuit prefronto-striatal dorso-latéral défini par Alexander et al. (1986), (Lawrence et al., 1998).

Menzies et al. (2008), ont proposé dans leurs revue l'ensemble des régions qui pourraient être impliquées dans la pathologie de TOC et comment elles pourraient être liées entre elles (voir fig 10).

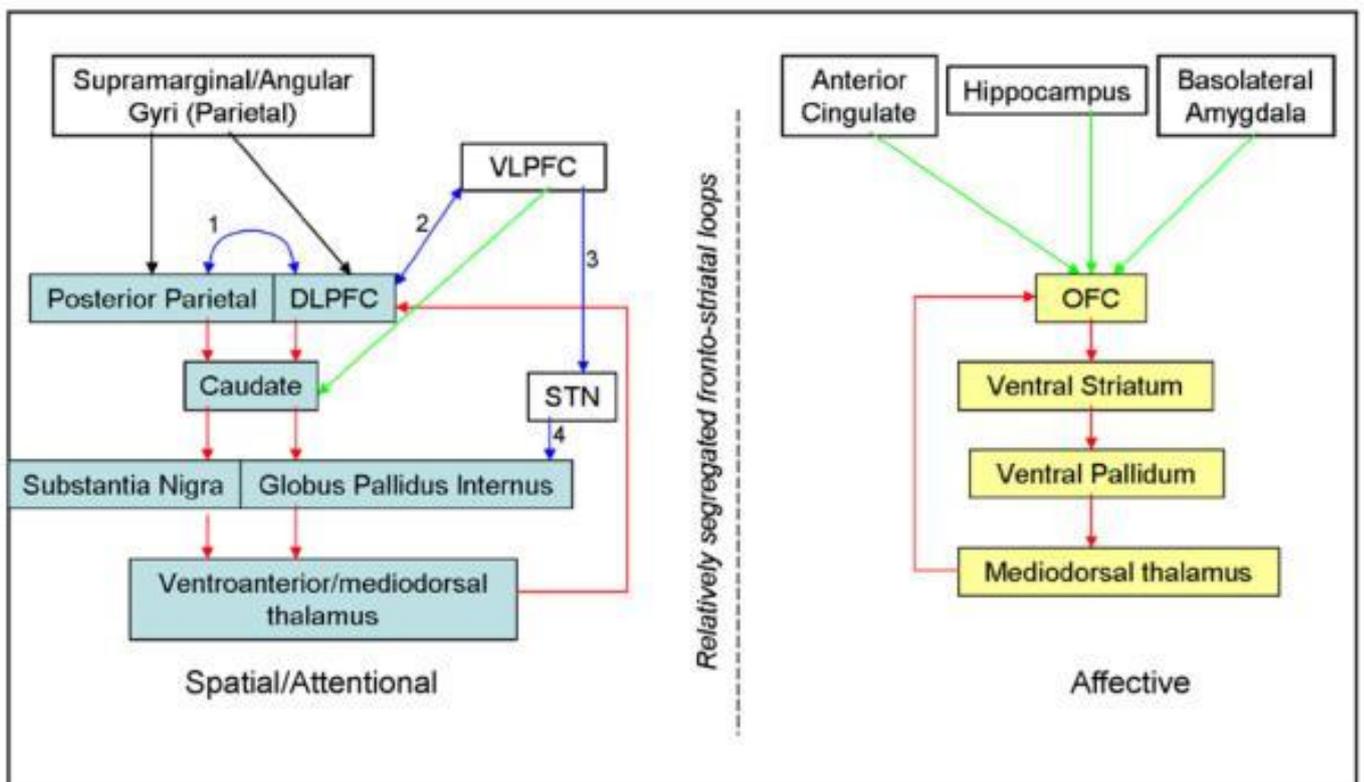


Fig. 10 : Schéma simplifié résumant les régions impliquées et les circuits qui peuvent être affectés dans les TOC. Les cases jaunes indiquent les régions impliquées dans la boucle orbitofronto-striatale. Les boîtes bleues indiquent les régions impliquées dans la boucle de préfronto-striato dorsolatéral. Les cases blanches indiquent d'autres régions du cerveau potentiellement impliquées dans les TOC. Les flèches rouges indiquent les connexions proposées comme composants de boucles fronto-striatal par Alexander et al. (1986). Les flèches vertes indiquent les connexions

incorporées dans les boucles fronto-striatal par Lawrence et al. (1998). Les flèches bleues indiquent les connexions proposées par les différentes études anatomiques indiquées par les numéros: (1) Cavada et Goldman-Rakic (1989), (2) Takahashi et al. (2007), (3) Aron et al. (2007) et (4) Mink (1996). (Menzies et al 2008)

4) LA TACHE DE PROVOCATION DE SYMPTOMES: ETUDES ET RESULTATS

Les études comportementales montrent que le TOC pourrait être évalué grâce à la tâche de provocation de type exposition à des stimuli (ex. contaminants) en lien avec les obsessions qui vont provoquer un besoin de ritualiser (ex. lavage) (Jones et menzies 1997). La considération de l'idiosyncrasie du TOC paraît primordiale, afin de produire une réponse neuronale et comportementale spécifique au TOC et qui devrait être différenciée de la dimension non spécifique du TOC (Baioui et al. 2013a) tel que l'anxiété ou le dégoût induit par des images aversives chez les sujets TOC (Simon et al 2010).

Plusieurs études d'imagerie fonctionnelle ont rapporté des modifications fonctionnelles dans le TOC à travers différents paradigmes expérimentaux. L'activité fonctionnelle à l'état dit « de repos » est modifiée chez les patients souffrant de TOC comparativement aux témoins, en particulier il a été rapporté une hyperactivité du COF, du CCA, du thalamus et des ganglions de la base (Menzies et al., 2008 ; Kwon et al., 2009). Cependant, le paradigme visant à provoquer des symptômes obsessionnels et compulsifs chez les patients semble être plus pertinent pour identifier les réseaux neuraux fonctionnellement impliqués dans l'expression de la symptomatologie. La plupart des études d'imagerie fonctionnelle basée sur la provocation des symptômes a révélé l'importance du rôle des boucles cortico-souscorticales prenant naissance au sein du cortex orbitofrontal (COF) et du CCA. Dans une méta analyse (Rotgé et al, 2008), ont montré que les activations observées dans le réseau préfronto–dorso–pariétal dorsal pourraient être liées aux efforts déployés par les patients pour résister aux processus obsessionnels induits par la provocation de symptômes), des études supplémentaires seraient nécessaires pour de déterminer les régions du cerveau impliquées dans les différentes altérations fonctions cognitives et émotionnelles dans les TOC.

Tableau 2 récapitulant les caractéristiques des principales études de provocation de symptômes dans le toc

	Technique imagerie	Stimuli	Tache de contrôle	contrôle	Standardisation de la tâche de provocation	Evaluation	Augmentation spécifique de la symptomatologie TOC rapportée	Tolérance
McGuire 1994	Pet O15	Exposition à un objet contaminé	non	non	non	OCDAS	oui	Pas d'effets indésirables rapportés
Rauch 1994	PET, O15	1 stimulus Visuel (objets) léger à modéré	oui	Objets neutres	individualisée selon la symptomatologie rapportée par le patient	OCDAS (OCD analog scale) /AAS (anxiety analog scale)	Oui OCDAS (4,68)	Bonne (AAS 3,25)
Breiter 1996	IRM 1,5 T T2	1 stimulus (Sensoriels moteurs et cognitifs) (on/off)	non	non	individualisée selon la symptomatologie rapportée par le patient	OCDAS (OCD analog scale) /AAS (anxiety analog scale)	Oui OCDAS (4,2)	Bonne (AAS 3,0)
Adler 2000	IRM 3T BOLD	1 stimulus (sensoriel tactile et cognitif léger à modéré) (on off)	oui	Objets, images neutres	individualisée, selon la symptomatologie, après un entretien psychologique	OCDAS (OCD analog scale) /AAS (anxiety analog scale)	Oui (OCDAS 4,3)	Bonne (AAS 3,5)
Phillips 2000	IRM 1,5 T BOLD	Stimuli visuels	oui	Images neutres	Images de vérifications et de salissure	OCDAS	nc	Bonne (4,3 à 4,6)
Rauch 2002	PET, O15	1 stimulus Visuel (objets) léger à modéré	oui	Objets neutres	individualisée selon la symptomatologie rapportée par le patient	OCDAS (OCD analog scale) /AAS (anxiety analog scale)	Oui OCDAS (4,68)	Bonne (AAS 3,25)
Mataix-cols 2004	IRMf 1,5T T2	Images en lien avec la pathologie TOC	Images de contrôle	aversive ou dégoûtantes et neutres	sélectionnée par 3 cliniciens	Échelle analogique d'anxiété (0-8)	Augmentation significative de l'anxiété chez les patients toc vs le groupe control	Pas d'effets indésirables rapportés
Schienle 2005	IRM 1,5T T2	Images (80)	Images	(neutres, dégoût et peur)	20 Photographie rapportées par les patients	Échelle analogique (1-9) OCD, peur dégoût	Oui (variation de 6,8 à l'échelle analogique)	Bonne (sensation de peur 4,3 et de dégoût 4,2)
Van den Heuvel 2004	PET O15	Visuels Images (sales)	Images (propres)		Évaluation préalable par les patients	(AAS) (anxiety), OBS (obsessionality) analog scale (/100)	Oui (AAS(ANX) 32,1 /100)	Modérée 30,3/100
Simon 2010	IRMf 1.5 T T2	Visuels (Images)	oui	Images neutres et aversives	Images pré évaluées par des experts (BOCD)	Echelle analogique de provocation de symptômes	Oui 5.3 (toc) vs 1.9 (aversives) et 1.2 neutres	Modéré (Anxiété 6.5)
Baioui 2013	IRM 1.5 T	Visuels (images)	Oui	images neutres	Mixte images standardisées (MOCSS) versus images individualisée (appartenant aux patients)	OCDAS	Oui (la valence des images standardisée supérieures aux images individualisées)	bonne

Le choix du paradigme de stimulation dans plusieurs études de stimuli visuels dans le TOC consistait à une exposition à un bloc d'image (Adler et al 2000, An et al 2009, Breiter et al 1996, Mataix-Cols et al 2004, Philips et al 2000, Schienle et al 2005, Shapira et al. 2003 et Simon et al 2010).

Plusieurs études, (Baioui 2013, Simon 2010, Mataix cols 2009) ont utilisé en plus d'images neutres comme contrôle des images aversives, afin de différencier la réponse hémodynamique cérébrale due

à l'anxiété, et peu spécifique du TOC de l'activité cérébrale due au TOC . L'intérêt aussi de l'utilisation des images aversives est d'avoir une tâche de contrôle chez les sujets sains, vu que les images TOC sont relativement peu anxiogènes chez les sujets contrôles.

Selon les études récentes (Mataix-cols et al 2009, Simon et al 2012), la tâche de provocation doit être validée et reproductible avec des paramètres bien précis, et suffisamment spécifiques à la symptomatologie unique de chaque patient.

Il existe dans les tâches cognitives deux types de paradigme de stimulation, par stimuli visuels en bloc (Block design) long, et par exposition courte liée à un événement (event related design).

L'avantage du paradigme d'exposition par Bloc est la robustesse (Rombouts et al.1997), une variation relativement plus élevée en oxygène, une supériorité statistique (Friston et al 1999a ; Buxton et al.1998), une meilleure sensibilité à la détection de variations mineures du signal, ainsi que la simplification de la tâche d'exposition. (Aguirre et d'esposito 1999).

L'exposition aux images TOC et aversives sera associée à une mesure à la fin de la tâche de l'anxiété et de la valence (Arousal) de ces images à induire chez les sujets des compulsions. L'échelle utilisée sera l'échelle OCDAS.

PARTIE II : Patients et Méthode

1) Patients

a) Recrutement des patients :

Les patients inclus dans ce protocole sont recrutés à l'Unité de recherche Clinique au Centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers et diagnostiqués comme ayant un TOC (selon les critères DSM IV) depuis au moins un an et âgé de plus de 18 ans.

- Recrutement des sujets contrôles :

Les sujets contrôles sélectionnés parmi une population non psychiatrique, avec un respect de la latéralité, du ratio homme femme, de l'âge, et du niveau d'étude.

b) Critères d'exclusion:

- Une maladie organique chronique comme un trouble neurologique : Épilepsie, ATCD d'AVC, SEP, retard mentale...
- Une maladie psychiatrique de l'axe 1 tel que le trouble panique, trouble d'anxiété généralisée ou un trouble dépressif.
- Les patients suicidaires ou ayant un profil à haut risque suicidaires.
- La notion d'abus ou de dépendance à une substance.
- La grossesse.
- Le refus du consentement.
-

c) Information, consentement et entretien psychiatrique :

Information et consentement :

À l'accueil des patients, et après avoir confirmé le diagnostic du trouble obsessionnel compulsif, des informations éclairées sont fournies par le médecin psychiatre traitant avec une précision du déroulement de toutes les étapes.

L'entretien psychiatrique :

Un entretien préliminaire a été réalisé par le médecin psychiatre traitant pour confirmer le diagnostic chez les patients à inclure. Le but principal de cet entretien est de présélectionner les participants.

Un deuxième entretien précédent la tâche vise à évaluer les symptômes obsessionnels compulsifs, la présence de comorbidités psychiatriques (selon la YBOCS, et le Mini). Cet entretien vise à identifier par le médecin la dimension prédominante afin de pouvoir choisir le groupe d'image TOC

à projeter, le patient est donc informé de la nature des images et rassuré par leur valence assez modérée et globalement bien tolérée.

L'entretien sert aussi à dater l'âge début du trouble, les facteurs déclenchants plausibles, les facteurs précipitant ou aggravants.

Pour les sujets sains un entretien préalable à la recherche de contre indication, et pour la sélection du groupe d'images à passer.

Echelle de mesure (Echelle de Yale Brown) :

Cette échelle se présente comme un entretien structuré. Elle se passe en trois étapes successives qui présupposent un entretien clinique habituel avant de présenter l'instrument au patient.

1. La première étape consiste en une check-list d'obsessions et de compulsions destinées à mettre à jour les pensées et les comportements rituels des patients, en les référant soit au moment présent, soit au passé. Avant de faire passer cette check-list, l'évaluateur définit les termes d'obsessions et de compulsions et s'assure que le patient a bien compris le sens.
2. Après avoir établi la présence de perturbations, l'évaluateur définit les trois principales pensées obsédantes, les trois principaux rituels moteurs et les trois principales situations évitées : ce sont les symptômes cibles sur lesquels va porter l'évaluation.
3. A l'aide de l'interview structuré et des points d'ancrage de chacun des items, l'évaluateur va coter de 0 à 4 les obsessions puis les compulsions, selon les cinq dimensions : durée, gêne, anxiété, degré de résistance et degré de contrôle. La somme des cinq items d'obsessions permet d'obtenir un score qui va de 0 à 20 et qui reflète les perturbations cognitives du patient. De même, un score de compulsions au sens d'activités motrices est obtenu par la somme de cinq items de compulsions. Le score total de l'échelle a donc une étendue de 0 à 40.

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) est un questionnaire de diagnostic structuré reprenant les critères établis par le DSM-IV-TR 2003. Il a été conçu par Sheehan et al. en 1998 pour la version anglaise et il a été traduit en français par Lecrubier et al. en 1998. Il permet au clinicien d'explorer de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le MINI est divisé en modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostic. Les principaux diagnostics psychiatriques sont évalués : le module A pour dépression, B pour dysthymie, C pour risque suicidaire, D pour épisode (hypo)maniaque, E pour trouble panique, F pour agoraphobie, G pour phobie sociale, H pour trouble obsessionnel compulsif, I pour état de stress post-traumatique, J pour alcoolisme, K pour utilisation des drogues, L pour troubles psychotiques, M pour anorexie mentale, N pour boulimie, O pour anxiété généralisée, P pour trouble de la personnalité. Nous utilisons donc le MINI dans sa

version française n° 5.0.0 (Lecrubier et al. en 1998). Sa passation est brève, environ 15 minutes.

2) Matériel et Outils d'Analyse:

2.a) Outil d'imagerie :

L'appareil de mesure utilisé dans notre étude est le FNIR Imager 1000. Avec ses 16 voies, il, nous permet de mesurer dans la région frontale (aire de Brodmann 9,10,45,46) les variations relatives en oxygène et d'hémoglobine, selon une loi modifiée de Beer-Lambert :

Il permet donc de mesurer :

- Le changement en hémoglobine oxygénée.
- Le changement en hémoglobine désoxygénée
- Le changement du débit d'hémoglobine.

Le capteur de la fNIR Imager 1000 est composé de 10 capteurs de photons et 4 LED émettrice avec 4 voies réparties autour de chaque LED, ce qui donne au final 16 voies numérotée de 1 à 16, chaque voie représente donc l'activité dans la région située entre l'émetteur et le récepteur,

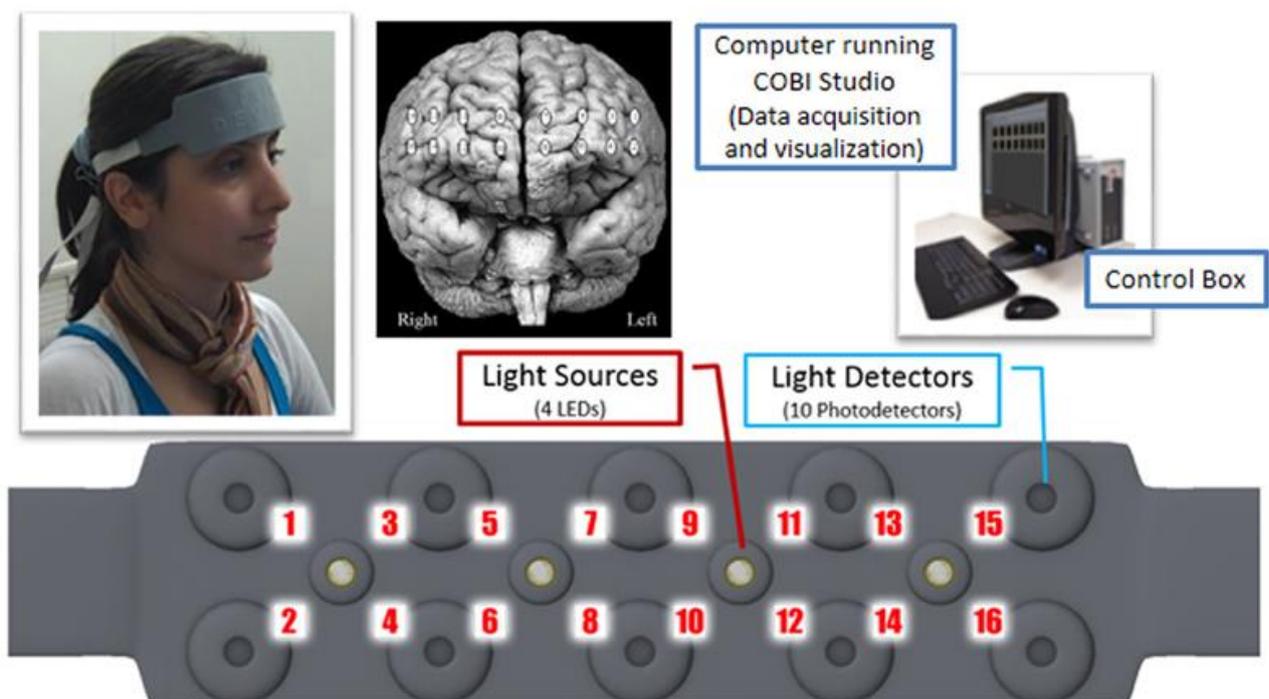
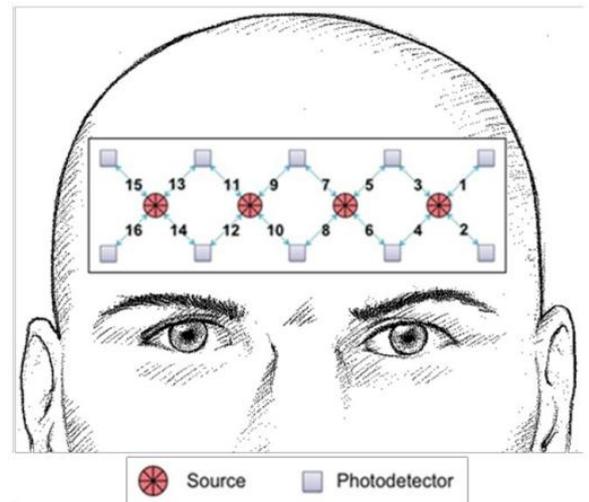


Fig.11 : Appareil utilisé dans notre étude.

Cet appareil est couplé à un système de traitement de donnée, qui nous permet d'avoir une représentation schématique de l'activité cérébrale en frontale, il permet de faire des mesures de l'ordre de 2 Hz avec une résolution spatiale de 2,5 cm² et d'une profondeur de l'ordre du cm (1.25 cm selon le fabricant ce qui pourrait correspondre à la couche superficielle du cortex).

. Cela est équivalent à la résolution de l'IRM fonctionnel et compatible avec le besoin d'un ciblage précis de la rTMS.

a) Les outils de projection d'images:

Les images seront projetés sur un écran de Pc standard de taille 23 pouces, et de fréquence de 60 Hz. Le choix et la distribution des images est contrôlé par le logiciel e-Prime 2.

Les Pc d'enregistrement NIRS et de Projection des images sont synchronisés à l'aide d'un câble série, qui permet l'envoi des marqueurs du PC de projection au PC d'enregistrement.

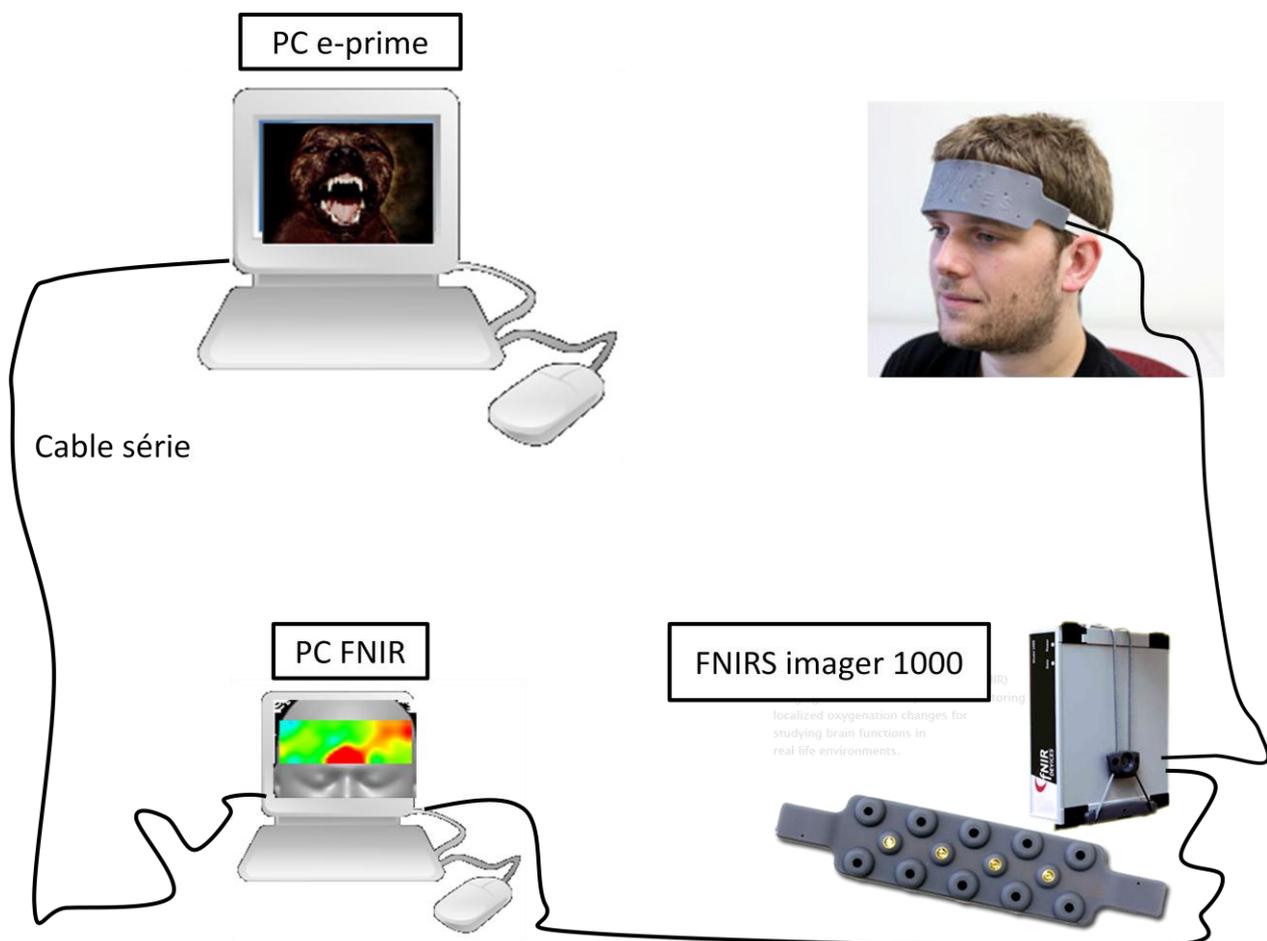


Fig. 12 : représentation schématique du matériel de projection d'image et d'acquisition de fNIRS

3) METHODES :

3.a) La tâche de provocation :

La majorité des études préalables de provocation de symptômes ont utilisé des tâches

individualisées, avec un set d'images fournis par les patients. Malgré les résultats positifs de ces études (augmentation de l'OCDAS) ces images n'ont pas pu être évaluées ou standardisées.

Actuellement deux grandes études d'imageries ont tenté de construire un set d'images validés dans la tâche de provocation de la symptomatologie TOC, la première étude publiée par Mataix Cols en 2009 a permis de valider le SET d'image MOCSS contenant 300 images en les comparant à un set d'images neutres sélectionnées parmi l'IAPS (Lang et al. 2005) et évaluées auprès de 33 patients. Malgré la solidité de cette étude, et son apport majeur dans la standardisation des stimuli l'évaluation a été basée uniquement sur la dimension affective de la maladie et causées par les images (mesure subjective de l'anxiété).

L'évaluation pluridimensionnelle et spécifique au TOC a été prise en compte dans l'étude de Simon (2010) et validée dans un set appelé le BOCD-PS (2012) où Simon a pu valider un set d'images spécifiques au TOC en comparaison avec des images neutres mais aussi des images aversives déjà validés (IAPS) cette évaluation est multidimensionnelle (dimension affective, ritualisation, complexité, valence), avec en plus de l'évaluation par 15 patients, les images ont été présélectionnées au préalable et validés par 3 experts et par la suite les résultats d'évaluations ont été confrontées à une évaluation par 15 sujets sains.

Tableau 3 : résultats Simon et al. 2010.

	OCD		HC		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Arousal					
OC	6.5	1.3	4.8	1.1	.001
AV	5.8	1.1	6.2	1.1	.337
NE	2.7	1.1	3.1	0.9	.277
Valence					
OC	5.3	2.2	1.9	1.0	<.001
AV	4.0	1.8	3.8	1.9	.849
NE	1.3	0.3	1.3	0.4	.811
Anxiety					
OC	6.5	1.3	4.8	1.1	.001
AV	6.3	1.2	4.9	1.1	.004
NE	2.7	1.1	3.1	0.9	.277
Symptoms					
OC	5.3	2.4	–		
AV	1.9	1.2	–		
NE	1.2	0.4	–		

OCD, patient group; HC, healthy controls; OC, OCD-related stimuli; AV, generally aversive stimuli; NE, neutral stimuli; Arousal/Valence (1 = "low" to 9 = "extreme"); Anxiety/Symptoms (1 = "no" to 9 = "extreme"). (Simon 2010)

3.b) Les images, le paradigme d'exposition :

Le set d'images validé par Simon (BOCD-PS) semble donc plus adéquat à utiliser notre étude, du

fait de l'évaluation préalable de leur spécificité dans la provocation des symptômes, mais aussi de leur supériorité par rapport aux images aversives dans la provocation de la symptomatologie TOC.

Le set BOCD-PS validé par Simon contient 7 catégories d'images en liens avec les différentes dimensions TOC :



agressives



religieuses



contamination



vérification



**symétrie/
rangeme**



hoarding



comptage

Fig 13 : Quelques exemples des images du set de stimuli TOC extraits de la BOCP-PS.

Notre paradigme de stimulation sera un paradigme d'exposition aux images par bloc :

Chaque patient sera exposé à une série de 6 blocs d'images, chaque bloc contient 10 images présélectionnées appartenant à l'une des trois catégories : TOC, neutres et aversives.

Les images Aversives et neutres ont été sélectionnées à partir du système international des images affectives (IAPS) (Lang et al. 2008), et ayant une valence affective modérée (score entre 2 et 3) (IAPS) (Lang et al 2005),

Le choix des images à projeter est randomisé par le logiciel Eprime, et sans répétition à partir de 20 images prédéfinies pour chaque groupes : (20 images neutres, 20 images TOC et 20 images Aversives). Les images Toc sont projetées pour chaque patient à partir de 7 catégories d'images TOC extraites de la BOCD-PS (set d'images utilisées dans l'étude de Simon et al. 2010). Chaque image est présentée pendant 3 secondes sans intervalles inter-image au sein du même bloc. La durée inter bloc est de 30 secondes. La durée totale de la visualisation est de 5 minutes.

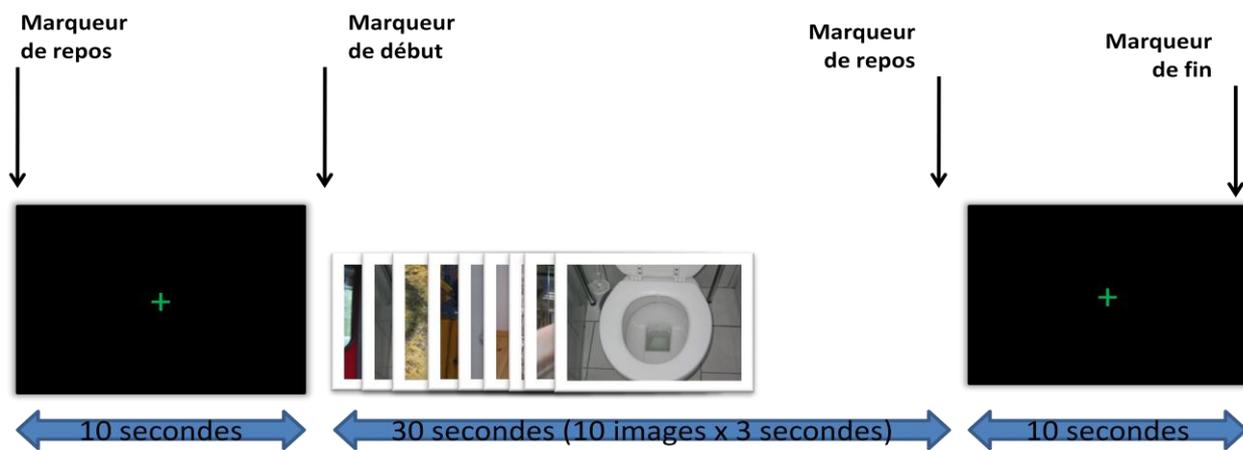


Fig 14 représentation schématique de la tâche d'exposition à une série d'images,

Deux types de symptômes sont évalués dans chaque type d'exposition : la dimension anxiété (évaluée par l'AAS ou analog anxiety scale), ainsi que la dimension spécifique au toc et qui le « envie urgente de ritualiser » ou (urge to ritualize) évaluée par l'OCDAS ou obsessive compulsive disorder analog scale).

3.c) Déroulement de l'enregistrement

Les patients sont invités à s'installer dans un fauteuil devant l'écran de projection des images. Le capteur est placé au niveau du front, (au ras des sourcil) et centré, il est fixé par une bande qui sert aussi à limiter les interférences avec la lumière ambiante.

Une période de repos d'environ 5 minutes après la mise en place du capteur, afin de familiariser le patient avec les capteurs, ainsi que faire l'acquisition du niveau de repos ainsi que de calibrer la luminosité et le gain des émetteurs et des capteurs (pour une description détaillée de la mise en marche de la fNIRS, notre protocole a été le même que celui décrit en vidéo par Ayaz et al (2011) sur le site internet JOVE.com)



. À l'issue des 5 minutes les patients doivent suivre les instructions s'affichant à l'écran :

« On va vous présenter une série d'images pendant 5 minutes. Essayez d'imaginer, si possible, que vous êtes confrontés aux situations et aux objets que vous voyez en photo. À la fin des images vous allez répondre à des questions qui concernent les images visualisées. Essayez autant que possible de rester concentrés sur les images. Éviter de bouger, de fermer les yeux ou de détourner le regard. »

4) Critères d'évaluation :

4.a) Tâche d'évaluation :

10 secondes après chaque bloc deux questions apparaissent successivement, (avec une intervalle aléatoire de 3 à 5 secondes) la première est par rapport au niveau d'anxiété : l'AAS (Anxiety Analog Scale) :

« Évaluez votre niveau d'anxiété pendant la visualisation de la précédente série d'images

- 0 : aucune anxiété.
- 1 : niveau d'anxiété très léger et passager.
- 2 : niveau d'anxiété modéré, et passager.
- 3 : Niveau d'anxiété modéré mais persistant.
- 4 : Niveau d'anxiété importante
- 5: Niveau d'anxiété majeur, à la limite du supportable. »

Puis la question qui concerne le niveau d'envie de ritualiser : (Obsessional Compulsive Disorder Analog Scale) ou l'OCDAS :

« Évaluez l'envie/besoin de ritualiser (compulser) pendant la visualisation de la précédente série d'images ?

- 0 Aucune envie/besoin de ritualiser
- 1 Envie/besoin d'avoir des ritualisation/compulsion minime et passagère.
- 2 Envie/besoin de ritualiser (compulser) modérée et passagère.
- 3 Envie/besoin de ritualiser (compulser) passagère mais persistante.
- 4 Forte envie de ritualiser (compulser).
- 5 Envie de ritualiser intense et envahissante. »

A la fin des séries d'images une question concernant la tolérance globale (EGT) de la tâche sera posée à chaque sujet : « Évaluez sur une échelle de 0 à 5 le niveau de tolérance de cette tâche, (avec le score 5 comme une tâche très bien toléré, avec des images très supportables, et 0 comme une tâche non tolérable, avec des images en majorité difficiles à supporter. »

4.b) Le paramétrage de l'appareil :

L'appareil fNIR couplé au logiciel fNIRSOFT permet l'extraction des variations de l'oxygénation cérébrale (qui correspond à la différence entre l'hémoglobine oxygénée et l'hémoglobine non oxygénée). Ces deux variables sont obtenues selon les deux mesures d'absorption selon les deux longueurs d'ondes infrarouges : (850 nm et 730 nm).

$$Hb = c_{empirical} \frac{od_{850} \cdot \epsilon_{HbO_2,730} - od_{730} \cdot \epsilon_{HbO_2,850}}{\epsilon_{HbO_2,730} \cdot \epsilon_{Hb,850} - \epsilon_{HbO_2,850} \cdot \epsilon_{Hb,730}}$$

$$HbO_2 = c_{empirical} \frac{od_{730} \cdot \epsilon_{Hb,850} - od_{850} \cdot \epsilon_{Hb,730}}{\epsilon_{HbO_2,730} \cdot \epsilon_{Hb,850} - \epsilon_{HbO_2,850} \cdot \epsilon_{Hb,730}}$$

$$blood\ volume = HbO_2 + Hb$$

$$oxygenation = HbO_2 - Hb$$

od : Optical density, obtained from Beer-Lambert law

ε : Extinction coefficient for given wavelength and molecule

c_{empirical} : Empirical adjustment value for the machine

L'appareil permet donc de faire d'effectuer 16 mesures simultanées pour les 16 voies, avec une résolution temporelle de 2 Hz (0.5 secondes).

Les variations d'oxygénation enregistrées dans chaque voie peu différer sensiblement, d'une voies à une autre, en fonction des tissus sous jacents et de leur épaisseur (os, tissu graisse peau, liquide céphalorachidien, cheveux), et de leur vascularisation ainsi que de la morphologie du crâne qui pourrait agir sur l'inclinaison de la lumière incidente. D'où le besoin d'un calibrage des émetteurs en réglant individuellement la puissance du courant alimentant les LED (puissance d'émission des LED en milliAmpère) et le gain en décibel des capteurs avant le début de l'enregistrement afin d'obtenir un enregistrement homogène et de bonne qualité. L'enregistrement ne doit pas être inférieur à 1000 milliVolts au risque d'avoir beaucoup d'artéfacts en lien avec la respiration, les mouvements ou autres, et ne doit pas être supérieur à 4000 milliVolts au risque de saturer les capteurs et d'obtenir une courbe plate.

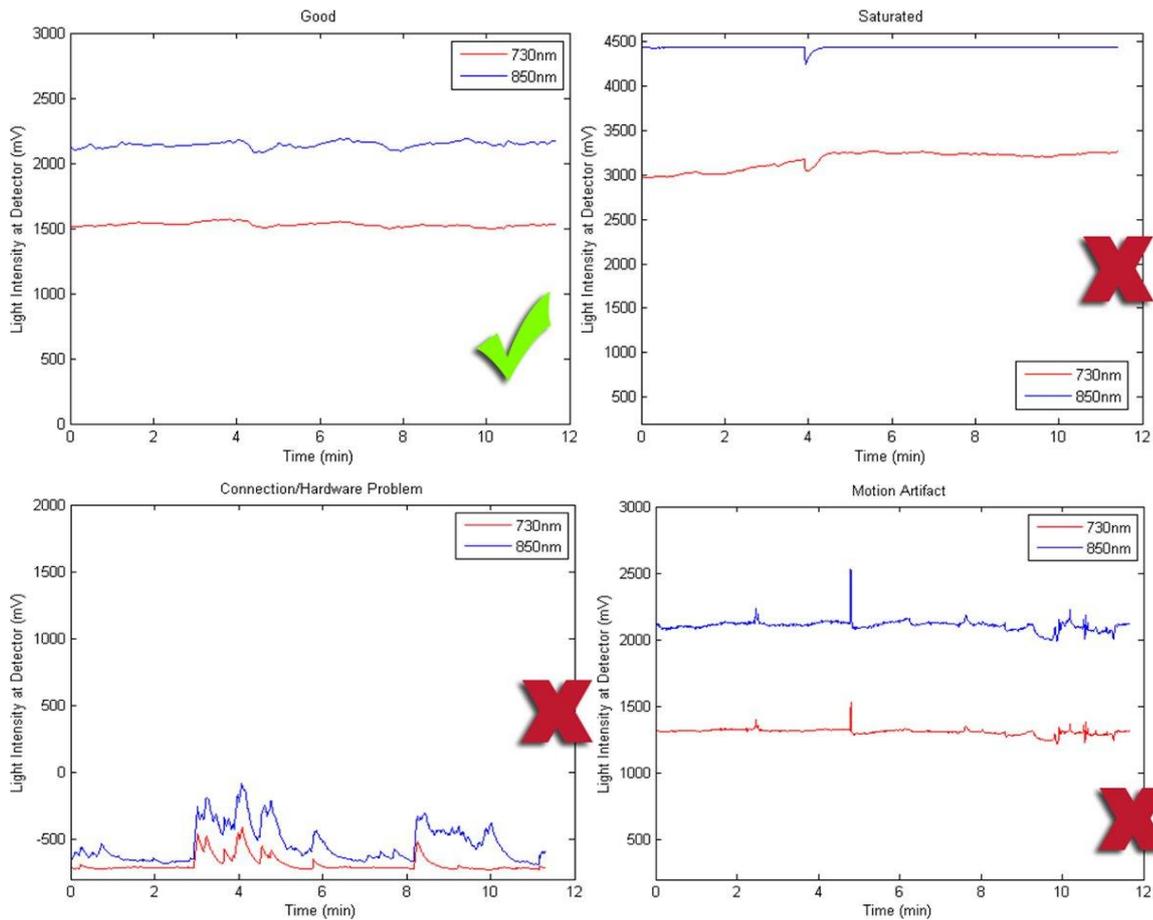


Fig 15 exemples de problèmes de calibrage et d'enregistrement

Les Changements en Oxy-Hb vont être comparés entre chacun des deux groupes (TOC, témoins) avec des tests t de Student, et le niveau de signification dans l'analyse fixé à $P = 0,05$.

Les tests de corrélation entre différentes variables sera le test de Pearson, avec une P fixée à 0.05.

Les analyses de données vont être menées à l'aide du logiciel libre SciLab le logiciel Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 20:0 et le logiciel Excel sur un système d'exploitation Windows.

5) Traitement des données :

La fNIRS peut donc mesurer la variation de la concentration en HbO₂ et HbT (calcul du Delta) et ne peut donc mesurer la valeur absolue de ces deux variables. Les données brutes obtenus par l'appareil fNIRS contenaient donc les enregistrements d'absorption selon les 2 longueurs d'ondes à partir d'une valeur de référence appelée Baseline (ligne de base).

Cette Baseline est constante pour chaque sujet et elle est déterminée au début de chaque enregistrement pendant le repos.

Les données de la variation de la concentration en hémoglobine et oxyhémoglobine sont calculées par le logiciel COBI selon la loi modifiée de Beer Lambert (calculs des ΔC_{HbO_2} et ΔC_{Hb}) puis les données d'oxygénation sont donc calculées pour chaque sujet (cf principe et matériel) selon la formule suivante :

$$\text{Oxygénation} = \Delta C_{HbO_2} - \Delta C_{Hb}$$

La seconde tâche dans le traitement de données consistait à l'extraction pour chaque sujet des enregistrements selon les marqueurs temporels (cf figure) : on obtient donc pour chaque patient : 6 courbes d'oxygénations de 30 secondes chacune (59 mesures pour une fréquence d'enregistrement de 2 Hz) réparties dans 3 catégories: 2 courbes d'enregistrement de tâche neutre, 2 courbes d'enregistrement de tâche aversive et 2 courbes d'enregistrement TOC.

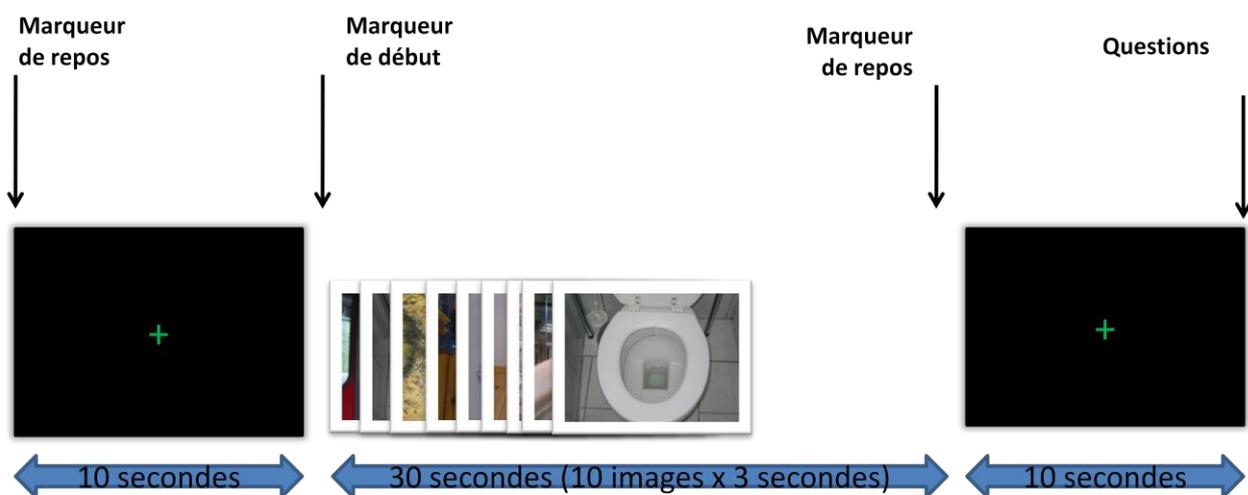


Fig 14 représentation schématique de la tâche d'exposition à une série d'images,

Afin de standardiser les mesures d'oxygénation et les rendre comparables, celle-ci sont converties en calculant le Zscore afin de centrer les mesures de variation et de les réduire : selon la formule du

Zscore : $Z = \frac{\text{variable} - \text{valeur cible}}{\text{écart type de l'échantillon}}$. La variable est donc réduite à son écart type (si la variable = valeur cible + écart type le Zscore vaut donc 1) Le Zscore a l'avantage d'éliminer l'unité de mesure, et de permettre de comparer les variations sans tenir compte du degré d'activation initial qui dépend d'une multitude de paramètres indépendants de l'oxygénation cérébrale, et qui risque de fausser les résultats.

Dans nos calculs de Zscore, la valeur cible était choisie comme la moyenne des 4 premières secondes de l'enregistrement, en partant de l'hypothèse que la réponse hémodynamique dans le stimulus en bloc était souvent retardée de quelques secondes. Le risque de cette méthode est de sous estimer la réponse hémodynamique globale (en cas de réponse précoce), mais présente un avantage d'être plus fiable que le fait de la moyenne de l'activité de repos précédent la tâche du fait de l'activité d'attention (et de l'appréhension), et la persistance d'une probable activité résiduelle, résultante de la tâche précédente ou de la question. Sachant que sur les courbes, les variations de la courbe devenaient significatives globalement quelques secondes (entre 4 et 10 secondes), ce choix a été confirmé par nos résultats (cf dans l'analyse cinétique de l'oxygénation)

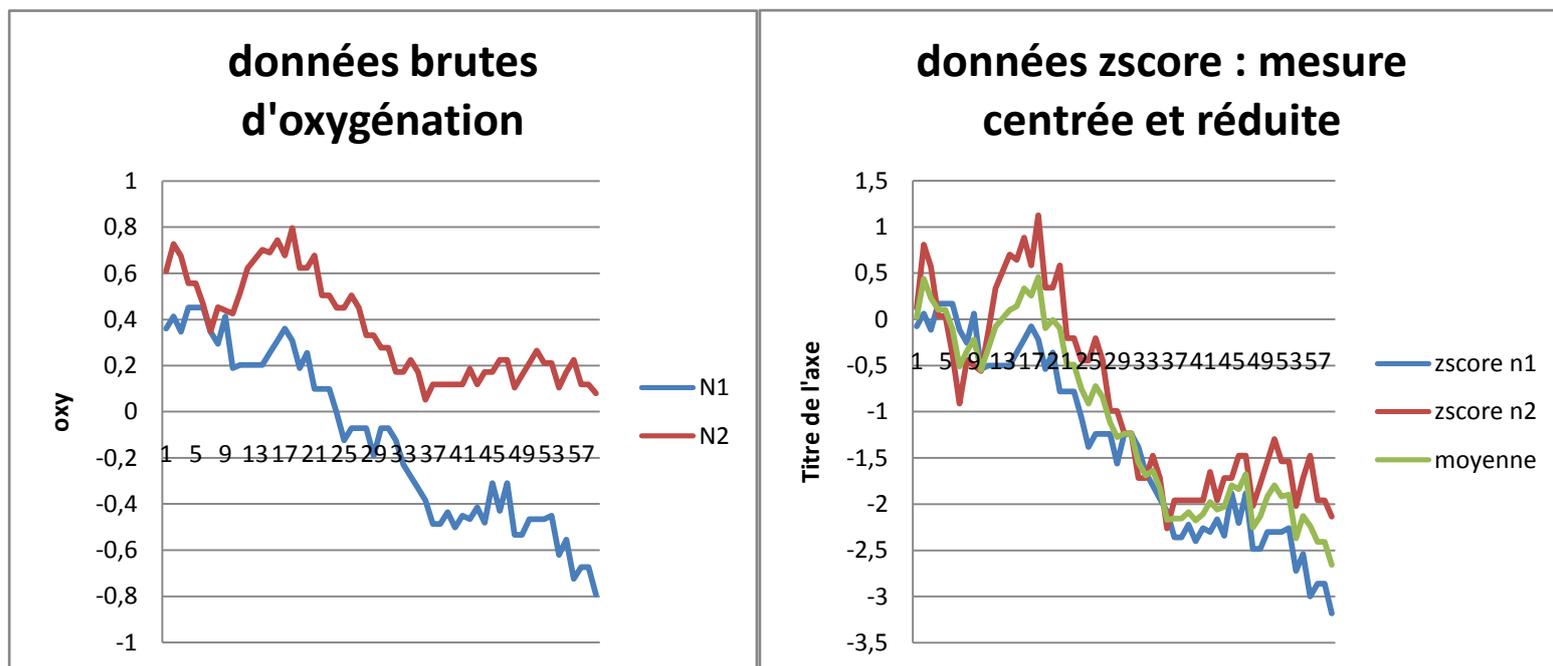


Fig 17 représentations graphique des calculs du Zscore pour les images neutres de la voie 1 chez le sujet contrôle n°102.)

Nous obtenons donc pour chaque patient :

6 courbes d'enregistrement (N1,N2, A1, A1,T1,T2) de 59 mesures chacune (pour les 30 secondes d'enregistrement) et réparties sur les 16 voies d'enregistrement.

On obtient donc pour chaque voie de 354 (59 mesures X 6 blocs d'images) point de mesures et pour chaque sujet 5,664 mesures (354x16 voies). Le nombre de mesures totales pour tous les sujets est donc de 215,232 mesures (5,664 mesures X 38 sujets).

Pour simplifier les calculs et les analyses , les 2 zscore d'enregistrement de chaque catégorie (neutre, toc ou aversive) ont été regroupé en une seule valeur correspondant à la moyenne des 2 valeurs : $N = \frac{N1+N2}{2}$; $A = \frac{A1+A2}{2}$, $T = \frac{T1+T2}{2}$.le risque avec cette méthode est de sous estimer les effets de premier enregistrement (appréhension ou anxiété anticipatoire) ou de baisse de l'attention et de la concentration au fur et à mesure de la répétition des images. Son avantage c'est qu'elle permet d'homogénéiser les enregistrements vu que les tâches et les images ont été exposé d'une manière complètement aléatoire (avec la possibilité d'avoir tous les cas de figure :

exemple : N,N,A,T,T,A, ou A,A,N,T,T,N. etc....).

On obtient donc pour chaque sujet 3 types de données de Zscore : Neutre, aversives et TOC, pour chacune des 16 voies.

Afin de comparer l'activité corticale, et d'augmenter le contraste, seules les dernières 20 secondes d'enregistrement (sur les 30 secondes d'enregistrement) ont été prise en compte dans les calculs des moyennes, (on estime que les 10 premières secondes correspondent au délai d'activation et que leur impact est négligeable en terme qualitatif sur le type de réponse), dans le calcul des corrélations et dans l'analyse cinétique les mesures ont été analysées en intégralité.

PARTIE III. Résultats :

1) Description de la population :

Au total 24 patients ont été inclus dans cette étude, 5 parmi eux ont été exclus pour diverses raisons: dont :

Le sujet n° 1 pour défaut d'enregistrement de l'appareil (problème matériel)

Le sujet n°7 pour défaut de marquage par E-prime pendant l'enregistrement (problème logiciel).

Le sujet n°10 : pour des problèmes de calibrage, avec saturation de l'enregistrement.

Sujet n°14 : pour déclenchement des compulsions mentales (patient atteint d'un TOC de comptage) avant même le début de la tâche (en voyant le numéro d'identification du PC).

Sujet n°18 : pour interruption d'enregistrement au niveau du capteur (fragilité du matériel), le matériel a été renvoyé à la fin de l'étude au vendeur pour faire des diagnostics et une réparation.

Chez les sujets sains, une participante a été exclue parce qu'elle présentait des toc sévères de nettoyage, mais non diagnostiquée ou suivie.

Voici un tableau récapitulatif des données démographiques du groupe des sujets TOC :

N°	groupe	âge	sexe	latéralisation	études	dimension	traitement	Début de la maladie	Durée de la maladie	YBOCS
2	t	37	f	droitier	16	agressive	oui	15	22	30
3	t	33	f	droitier	14	vérification	oui	20	13	23
4	t	30	h	droitier	15	vérification	oui	12	18	30
5	t	56	f	droitier	12	contamination	oui	26	30	34
6	t	43	f	droitier	14	vérification	oui	23	20	38
8	t	62	f	droitier	12	collection	oui	20	42	24
9	t	31	f	droitier	17	contamination	oui	8	25	28
11	t	57	f	droitier	16	comptage	oui	44	14	36
12	t	31	h	droitier	13	comptage	oui	24	7	36
13	t	42	f	droitier	12	symétrie	oui	17	25	36
15	t	56	f	droitier	12	vérification	oui	38	18	30
16	t	29	h	droitier	12	symétrie	oui	20	9	20
17	t	41	h	droitier	12	contamination	oui	23	18	18
19	t	24	f	droitier	15	comptage	oui	16	15	17
20	t	23	f	droitier	12	contamination	oui	9	14	21
21	t	35	h	droitier	14	comptage	oui	27	8	22
22	t	36	f	droitier	13	symétrie	oui	15	21	26
23	t	46	h	droitier	12	comptage	oui	26	20	23
24	t	56	f	droitier	12	collection	oui	30	26	10

Tableau 4 caractéristiques des patients souffrant d'un TOC.

Groupe contrôle

101	c	29	h	d	18	contamination
102	c	29	f	d	18	symétrie
103	c	28	f	d	15	vérification
104	c	34	f	d	15	contamination
105	c	24	f	d	15	comptage
106	c	55	f	d	12	vérification
107	c	30	f	d	18	comptage
108	c	40	h	d	15	contamination
109	c	28	f	d	16	contamination
110	c	40	h	d	18	contamination
111	c	27	f	d	14	contamination
112	c	42	h	d	18	comptage
113	c	30	f	d	14	collection
114	c	34	f	d	14	comptage
115	c	28	h	d	15	vérification
116	c	35	f	d	15	symétrie
117	c	42	h	d	12	collection
118	c	48	h	d	12	agressive
119	c	39	f	d	15	comptage

Tableau 5 caractéristiques des sujets contrôles :

2) Evaluation de la tâche de provocation de symptômes :

Tous les sujets ont pu accomplir la tâche de provocation de symptômes. La tâche a été globalement bien tolérée avec un score moyen de 3.63/5 dans le groupe de sujets TOC, et un score moyen de 4.44/ 5 dans le bras des sujets contrôles. En ce qui concerne l'échelle d'évaluation de la symptomatologie TOC OCDAS ou « l'envie de ritualiser », les sujets TOC avaient globalement un score de 4.52 sur ce qui correspond à une envie modérée, ce score correspond au score obtenu par Simon et al. (2010) et qui était de 5.2, ceci montre bien que les sujets TOC étaient répondeurs aux images TOC standardisées.

le score moyen d'évaluation de l'anxiété était plus important dans le groupe TOC , avec un niveau d'AAS de 3.9 contre 2.15 dans le groupe contrôle, malgré le fait que les deux groupes ont été exposés aux mêmes d'images. Ceci montre donc une sensibilité plus importante chez les sujets TOC, tout en sachant que le trouble obsessionnel compulsif fait partie des troubles anxieux.

Les images TOC ont induit également un niveau d'anxiété légèrement inférieur aux images aversives, chez les sujets TOC, cette angoisse serait liée au score OCDAS et donc à l'envie de ritualiser. Le niveau d'anxiété était beaucoup moins important chez les sujets sains face aux images TOC, cela prouve bien donc la spécificité de ces images dans l'induction de l'anxiété et de l'envie de ritualiser.

	Groupe Toc	Groupe Contrôle
N	19	19
H/F	7 / 12	7/12
Age (ET)	40.4 (12.02)	35 (8.23)
YBOCS (ET)	26.42 (7.6)	-
Age de début (ET)	21.7 (9.1)	-
Durée de la maladie	19.2 (8.3)	-
Années d'étude	13.4(1.7)	14.9 (2.01)
Tolérance (ET)	3.63 (0.76)	4.44 (0.51)
AAS (images aversives)(ET)	3.9 (2.53)	2.15 (1.7)
AAS (images toc)	3.13 (2.1)	0.9 (0.6)
OCDAS	4.52 (2.06)	-

Tableau 6 résultats d'évaluation dans chaque groupe,

Table de dimension par groupe			
dimension(dimension)	groupe(groupe)		
Fréquence	C	T	Total
AGRESSIVE	1 5.56	1 5.26	2
COLLECTION	2 11.11	2 10.53	4
COMPTAGE	5 27.78	5 26.32	10
CONTAMINATION	5 27.78	4 21.05	9
SYMETRIE	2 11.11	3 15.79	5
VERIFICATION	4 21.05	4 21.05	8
Total	19	19	39

Tableau 7 Nombre de sujets pour chaque dimension

Les sujets souffrant de TOC avaient des dimensions assez hétérogènes dans le TOC (Tableau 7), ceci a donc limité dans notre étude la possibilité d'une caractérisation des patients par dimension.

3) Description générale de l'étude statistique :

Il s'agit d'une étude prospective expérimentale

Comme cela a été décrit dans le chapitre patients et Méthode, les données brutes fournies par l'appareil fNIRS correspondent aux mesures de variation de l'oxygénation (qui sont des estimations de la concentration en mmol/l) par rapport à une ligne de base calculée au début de l'expérience. A partir de ces mesures nous avons pu calculer pour chaque sujet et chaque voie la courbe de variation du Zscore, afin de mieux pouvoir comparer les sujets, sans tenir compte des facteurs individuels qui pourraient altérer les mesures de concentration et donc de l'étude.

Les moyennes Zscores des variations de l'oxygénation dans chaque voie vont être comparées entre les deux groupes (TOC, témoins) avec des tests t de Student, et le niveau de signification dans l'analyse fixé à $P = 0,05$. (ces moyennes correspondent à la somme des zscore par sujet et par voies (Moyenne =somme somme (zscore par tâche et par sujet / 59x19)

Des analyses de corrélation avec le Test de Student entre les moyennes de Zscores pour chaque sujet ainsi que les scores OCDAS, AAS, et les différents variables tel que l'âge, l'ancienneté de la maladie, le score YBOCS.

Les analyses de données vont être menées à l'aide du Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 20 :0 sur un système d'exploitation Windows.

Enfin des analyses des Zscores par voies et par sujets vont être étudiées afin de chercher un profil de patients répondeurs ou non à la tâche de provocation de symptômes.

4) Résultats des données de fNIRS :

a) Analyse des résultats de fNIRS par Groupe

a.1) Résultats de l'oxygénation dans le groupe TOC :

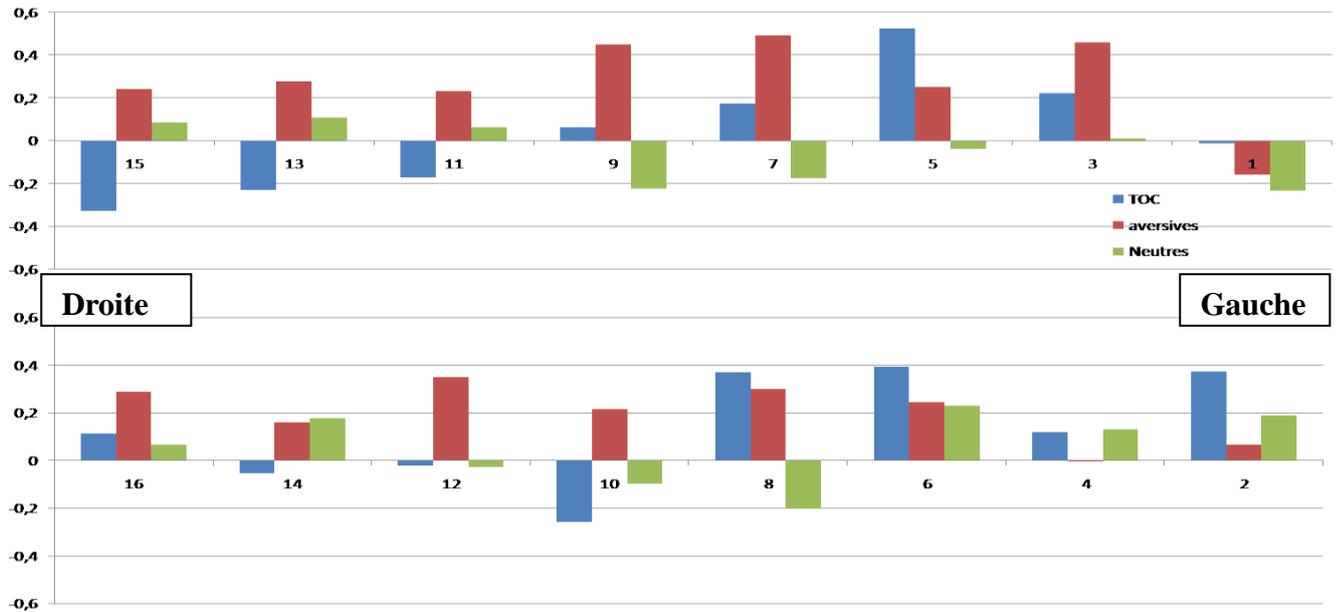


Fig. 18 Le graphique représente, les moyennes Zscores des différentes voies de 16 à 1 (de droite à gauche) des sujets toc pendant les trois tâches d'exposition : TOC (barres bleues), images aversives (Barres rouges) et Images neutres (barres vertes)

On retrouve donc globalement une augmentation de l'oxygénation bilatérale (avec une prédominance médiale et à gauche) dans le cas des images aversives (barres rouges), contrastant avec une diminution de l'oxygénation voir une inhibition des régions médiales dans le cas des images Neutres, et avec une activation du CPF gauche dans le groupe TOC avec une inhibition de l'oxygénation du CPF droit dans les images TOC.

a.2) Résultats de l'oxygénation dans le groupe contrôle:

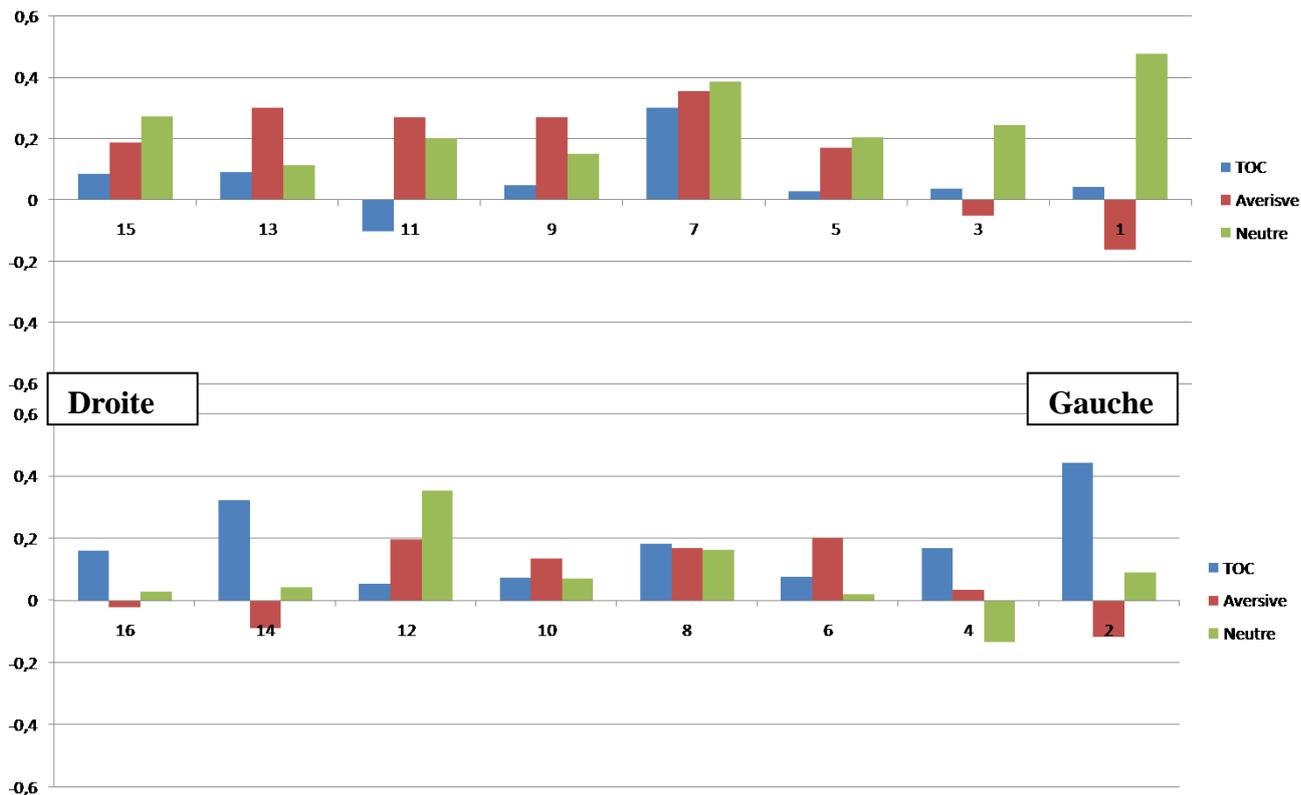


Fig. 19 Le graphique représente, les moyennes Zscores des différentes voies de 16 à 1 (de droite à gauche) des sujets contrôles pendant les trois tâches d'exposition : TOC (barres bleues), images aversives (Barres rouges et Images neutres (barres vertes)

Dans le groupe contrôle, les images TOC ont entraîné un niveau d'oxygénation inférieur par rapport aux images aversives qui ont entraîné une augmentation de l'oxygénation notamment dans les voies médiales (voies médiales et latérales droites). Les images neutres ont entraîné une augmentation de l'oxygénation dans les voies supérieures (1 à 15).

b) Analyse de résultats fNIRS par condition

b.1) Analyse de l'oxygénation pendant la tâche de provocation de symptômes (images TOC), dans les deux groupes :

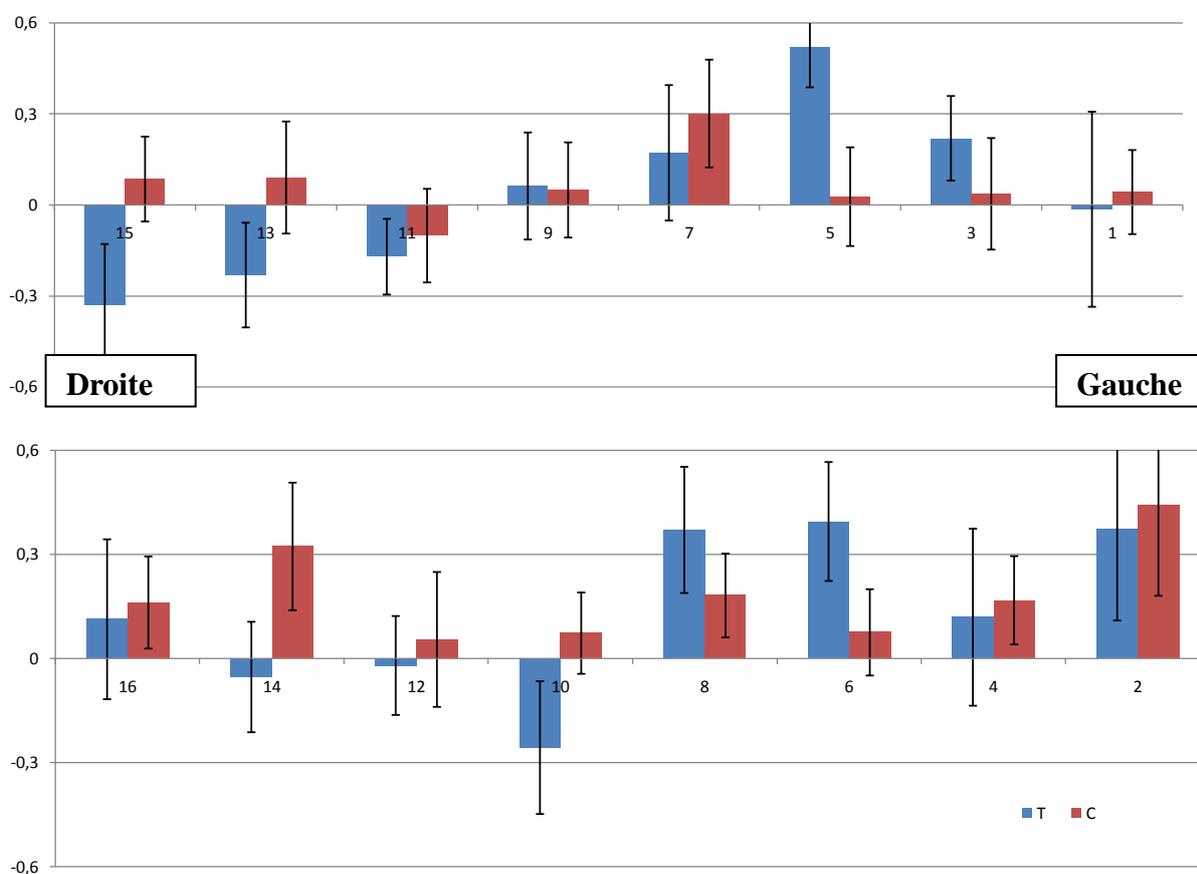


Fig. 20 Le graphique représente, les moyennes Zscores des différentes voies de 16 à 1 (de droite à gauche) des sujets TOC (en bleu) et des sujets contrôle (en rouge) pendant la tâche d'exposition aux images TOC.

Les sujets tocs ont montré par rapport au sujets contrôle une augmentation significative de l'oxygénation pendant la tâche de provocation de symptômes TOC dans les voies du CPF gauche : 3, 5, 6 et 8 , et une diminution significative (voie une inhibition de l'oxygénation) dans des voies du côté droit : voies , 15, 14, 13, 12, 11 et 10. Le groupe contrôle a montré des niveaux d'oxygénation plus amples dans la voie 7.

Voie	15	13	11	9	7	5	3	1
P	1,44E-17	1,5436E-11	0,00255367	0,14518958	0,01595089	1,6733E-21	2,2416E-08	0,29497164
Voie	16	14	12	10	8	6	4	2
P	0,00075778	4,626E-21	0,00204031	1,572E-09	1,0385E-07	9,8758E-15	0,29646627	0,18301699

Tableau 8 Valeurs P d'après le test de Student, les cellules en rouge représentent les voies ayant une différence significative.

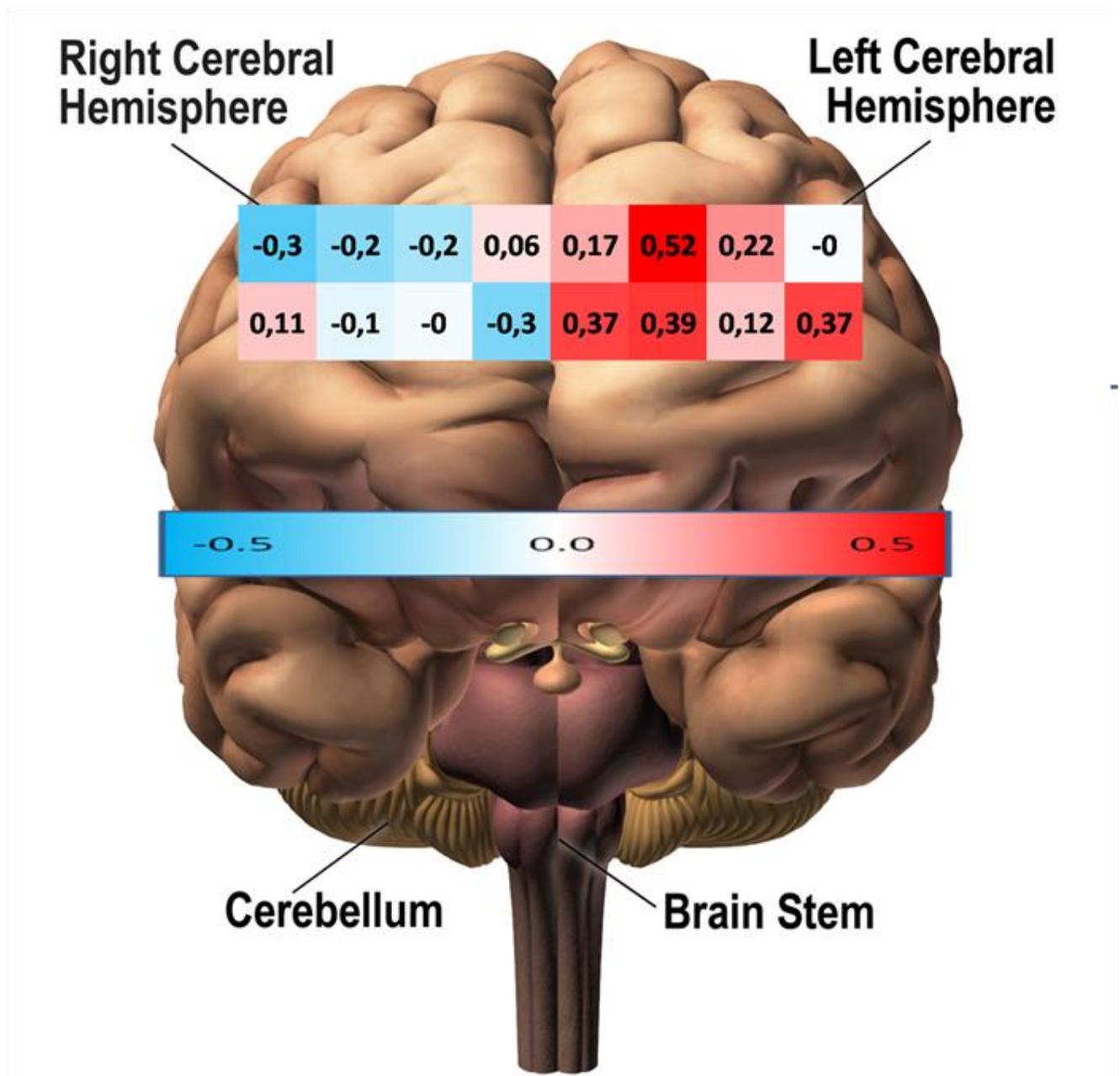


Fig. 21 Représentation schématique de la variation de l'oxygénation du cortex préfrontal chez les sujets souffrant de TOC, pendant la visualisation des images TOC. Les mesures effectuées par la fNIRS concerneraient partiellement les aires de Brodmann 9, 10, 45 et 46.

b.2) Analyse de l'oxygénation pendant la tâche de provocation de symptômes (images aversives), dans les deux groupes :

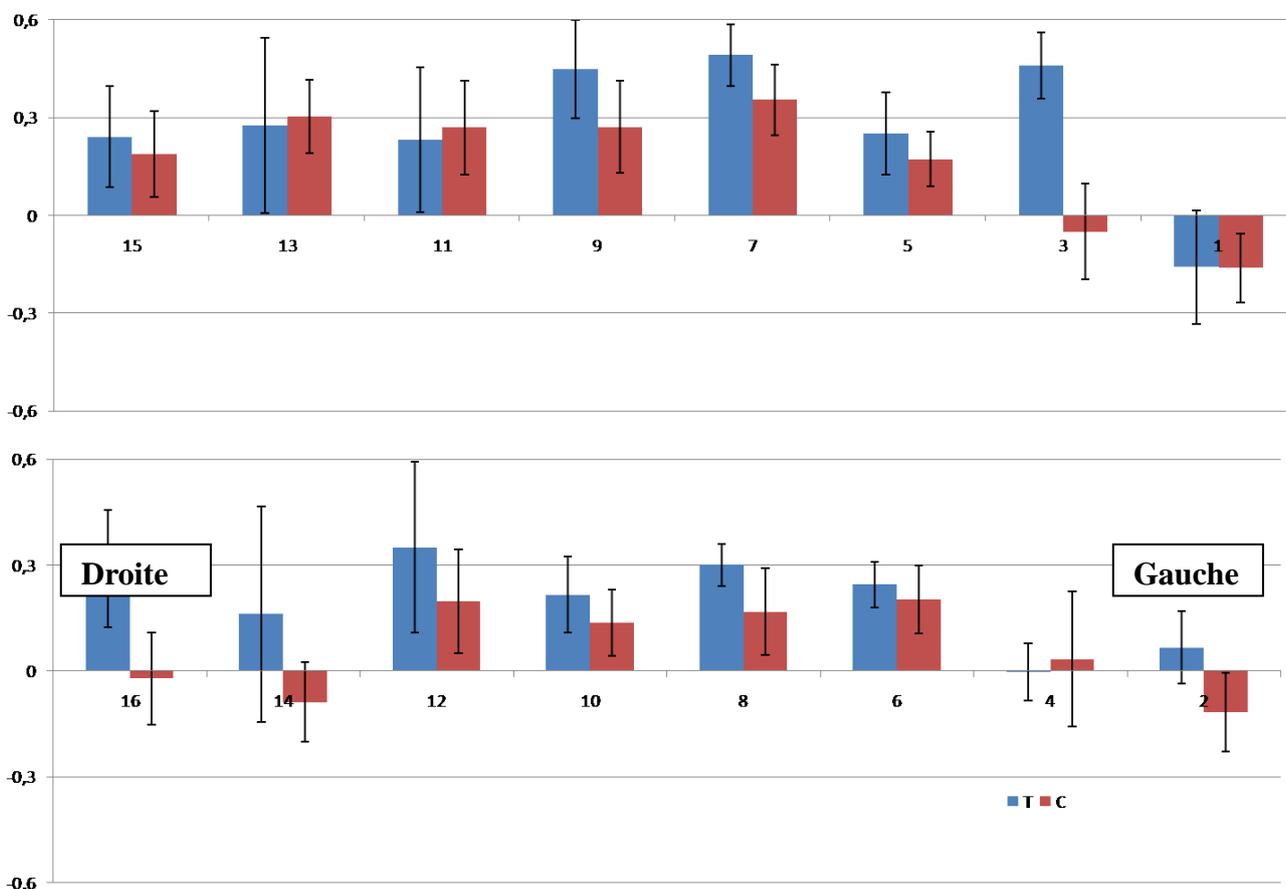


Fig. 22 Le graphique représente, les moyennes Zscores des différentes voies de 16 à 1 (de droite à gauche) des sujets TOC (en bleu) et des sujets contrôle (en rouge) pendant la tâche d'exposition aux images aversives.

Les images aversives ont entraîné globalement une augmentation plus importante chez les sujets TOC que chez les sujets contrôle avec une différence significative dans la majorité des voies. Les sujets TOC ont ressenti plus d'anxiété selon les score AAS, pendant d'exposition aux images aversives, avec un score de 3.9 contre 2.15 dans le groupe contrôle.

Voie	15	13	11	9	7	5	3	1
P	0,07186813	0,16492017	0,0140303	1,3483E-12	2,6005E-10	0,00087367	7,5789E-21	0,21908622
Voie	16	14	12	10	8	6	4	2
P	3,7119E-17	1,5612E-08	1,298E-08	2,0506E-07	6,2537E-10	1,7093E-05	0,22108359	4,3193E-11

Tableau 9 Valeurs P d'après le test de Student, les cellules en rouge représentent les voies ayant une différence significative.

b.3) Analyse de l'oxygénation pendant la tâche de provocation de symptômes (images neutres), dans les deux groupes :

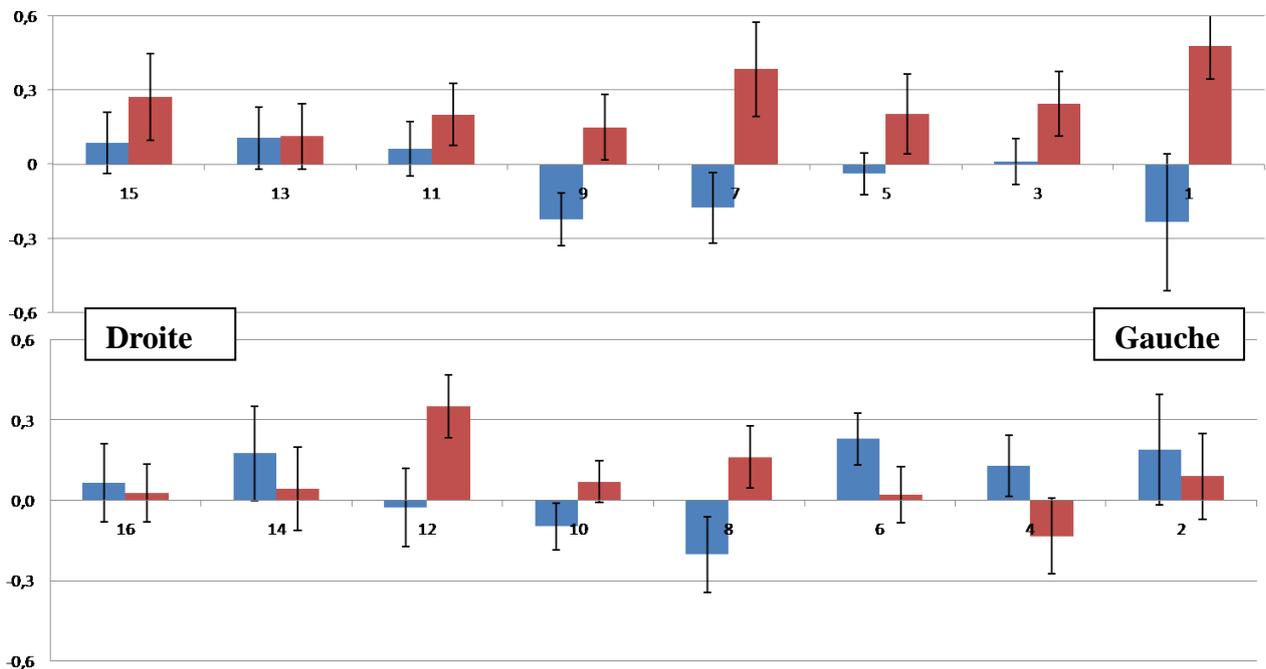


Fig. 23 Le graphique représente, les moyennes Zscores des différentes voies de 16 à 1 (de droite à gauche) des sujets TOC (en bleu) et des sujets contrôle (en rouge) pendant la tâche d'exposition aux images neutres.

Les sujets contrôles ont montré une activation plus importante que les sujets TOC dans la majorité des voies supérieures et dans deux voies inférieures, avec des différences significatives d'oxygénation.

Voie	15	13	11	9	7	5	3	1
P	6,4691E-09	0,18276235	2,4927E-09	1,3371E-11	1,1594E-16	1,0727E-09	2,9679E-11	9,0079E-14
Voie	16	14	12	10	8	6	4	2
P	0,87781184	0,00231218	4,041E-17	1,041E-10	1,1756E-12	6,2748E-10	6,043E-10	6,0318E-06

Tableau 10 Valeurs P d'après le test de Student, les cellules en rouge représentent les voies ayant une différence significative.

c) Analyse de la cinétique de l'oxygénation du cortex préfrontale dans la condition TOC :

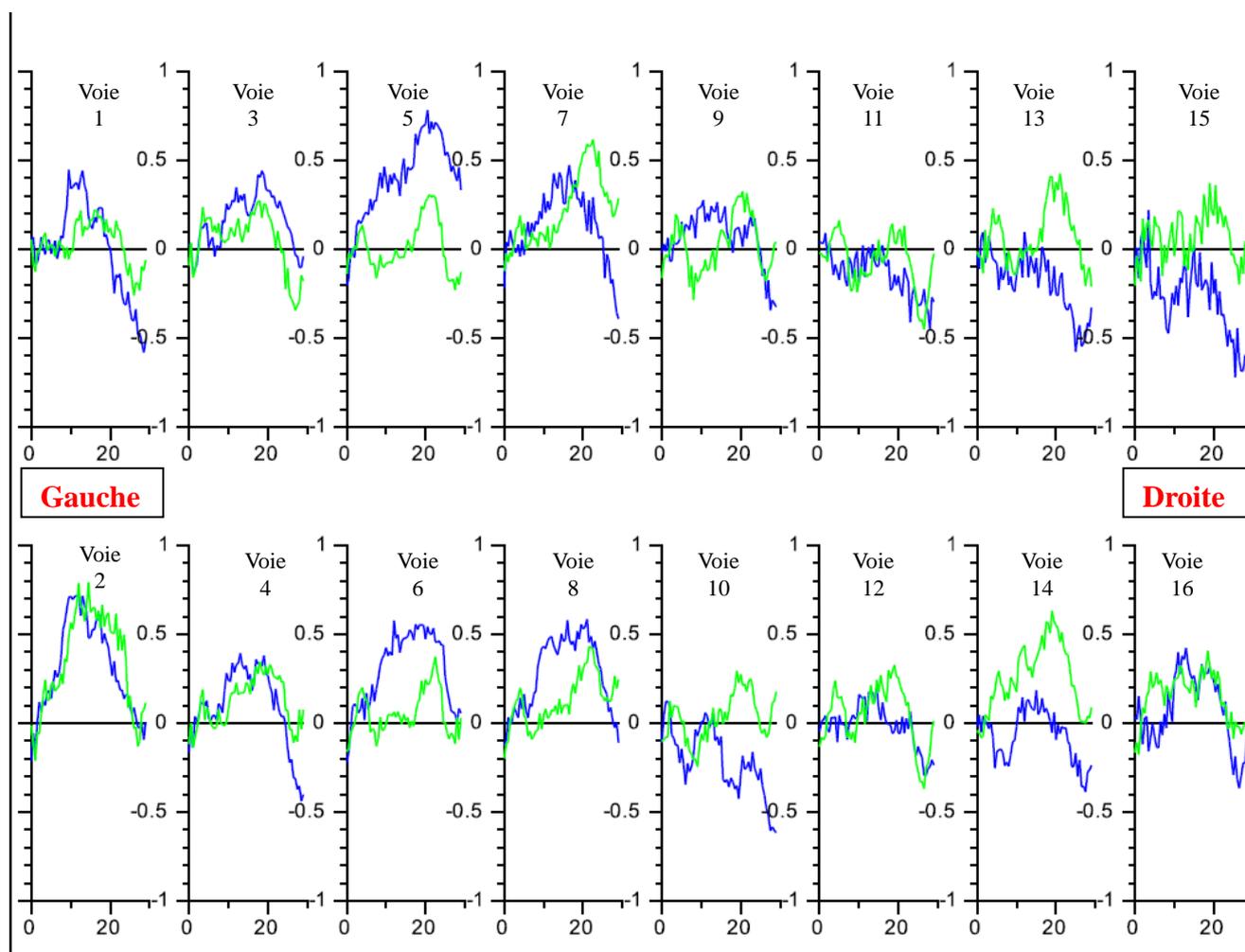


Fig. 24 Ce tableau représente l'évolution du Zscore au cours d'une tâche de provocation par des images **TOC**, le groupe **Toc** est représenté par la courbe de couleur bleue, le groupe contrôle par la courbe verte, ce graphique étant fournie par un logiciel de traitement de signal, les voies de 1 à 16 sont représentée respectivement de gauche à droite.

Au delà de l'aspect quantitatif dans la réponse à des stimuli d'images TOC, les sujets TOC ont montré dans plusieurs voies une réponse précoce et rapide avant d'atteindre un plateau : ces voies sont surtout les voies gauches , c'est-à-dire les voies hyperoxygénées (de1 à 8). Cette réponse précoce n'a pas été présente dans le cas des images aversives ou neutres cf tableau)

C.1 Analyse de la cinétique de l'oxygénation pendant la tâche d'exposition aux images

Aversives dans le groupe TOC et dans le groupe contrôle :

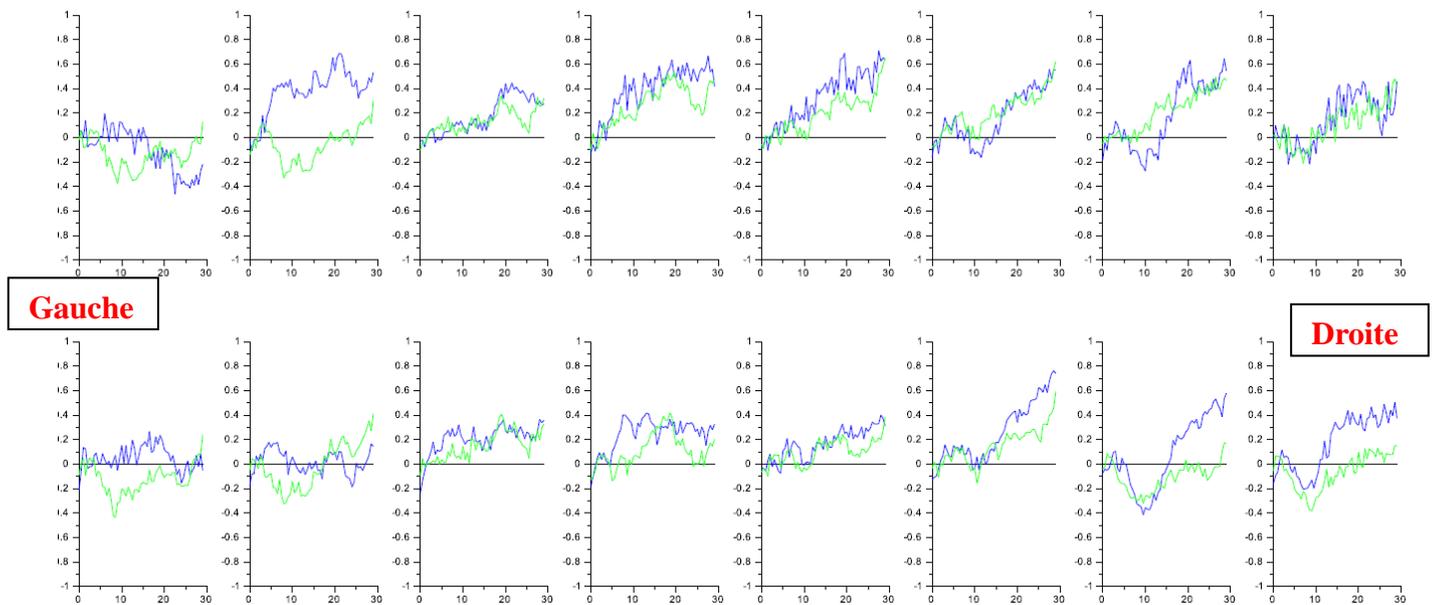


Fig. 25 Ce tableau représente l'évolution du Zscore au cours d'une tâche de provocation par des images *Aversives*, le groupe Toc est représenté par la courbe de couleur bleue, le groupe contrôle par la courbe verte, ce graphique étant fourni par un logiciel de traitement de signal, les voies sont représentée de gauche à droite.

Il n'y avait pas de différences visibles dans la cinétique de la réponse entre les deux groupes.

d) Analyses de la réponse individuelle chez les sujets TOC:

d.1) Les analyses de corrélation

Des analyses de corrélation entre les Zscores et les scores YBOCS, OCDAS, AAS, et les variables âge, âge de début de la maladie, et durée de la maladie ont été faits. Il n’y avait aucune corrélation linéaire entre ces variables et le Zscore, sauf dans le cas de l’AAS et la voie 9 ainsi qu’entre le Zscore et l’OCDAS dans la voie 10.

De même des analyses de corrélation entre la YBOCS (qui reflète la sévérité de la maladie) et l’OCDAS (qui reflète le degré de réponse subjective au stimuli) et aucune corrélation linéaire et significative a pu être établie. Une corrélation positive mais peu significative (P=0.09) a été établie entre le score YBOCS et l’AAS chez les sujet TOC. Par ailleurs Il n’ya pas de corrélation entre les Zscore et les dimensions du TOC, cela est dû certainement au faible nombre de sujets TOC pour chaque dimension.

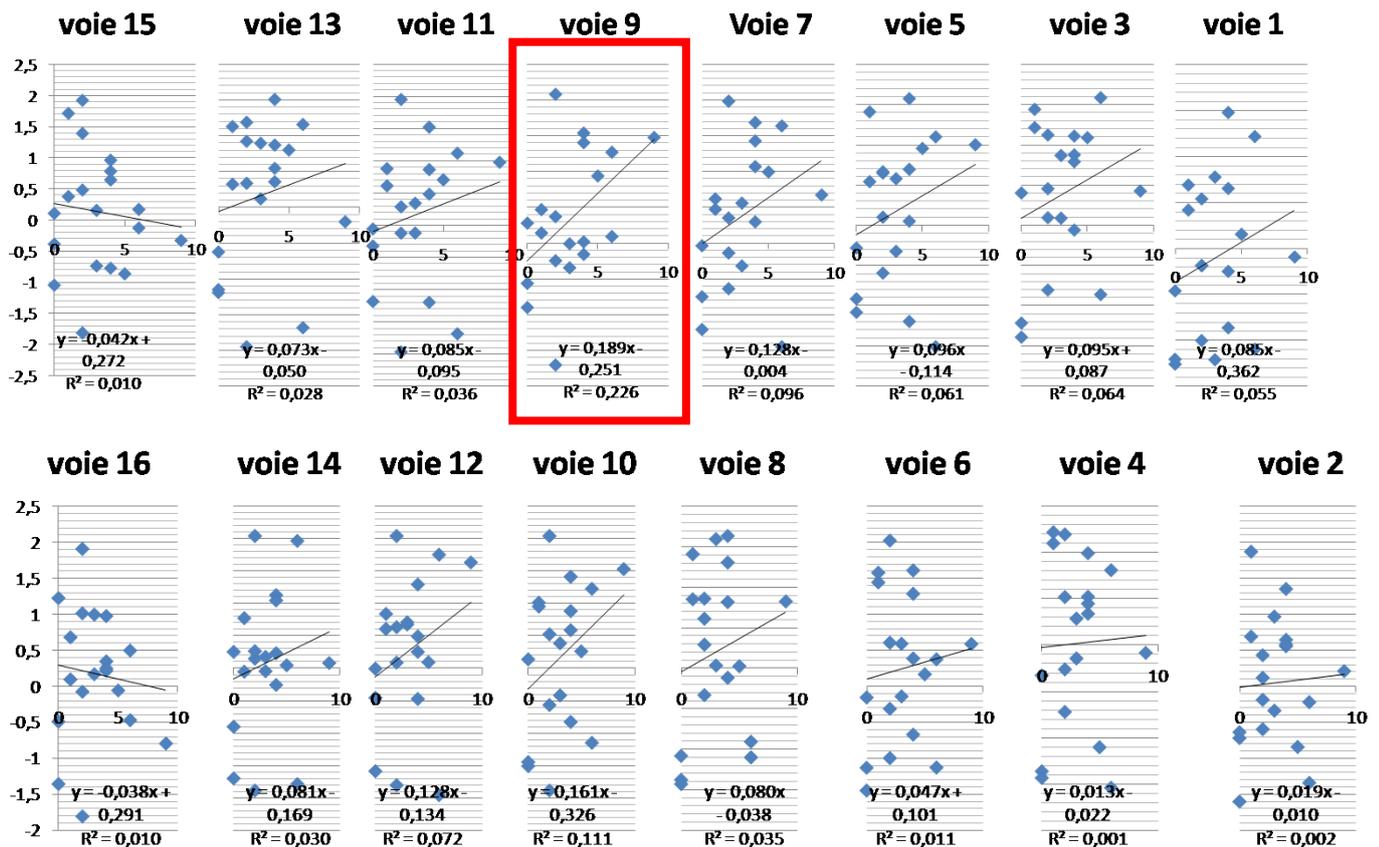


Fig. 26 courbes de régression linéaire, avec le coefficient de corrélation entre le Zscore des images aversives et l’AAS,

Seule la voie 9 avait une P inférieure à 0.05 selon le test de Pearson.

Voie	15	13	11	9	7	5	3	1
P-valeur	0.675	0.491	0.434	0.040	0.194	0.305	0.296	0.331
Voie	16	14	12	10	8	6	4	2
P-valeur	0.679	0.472	0.266	0.163	0.658	0.443	0.885	0.834

Tableau 11 de valeur P de corrélation entre AAS et Zscore dans la tâche aversive chez le sujet TOC.

d.2) Analyse de corrélation entre le Zscore dans la tâche TOC et l'OCDAS.

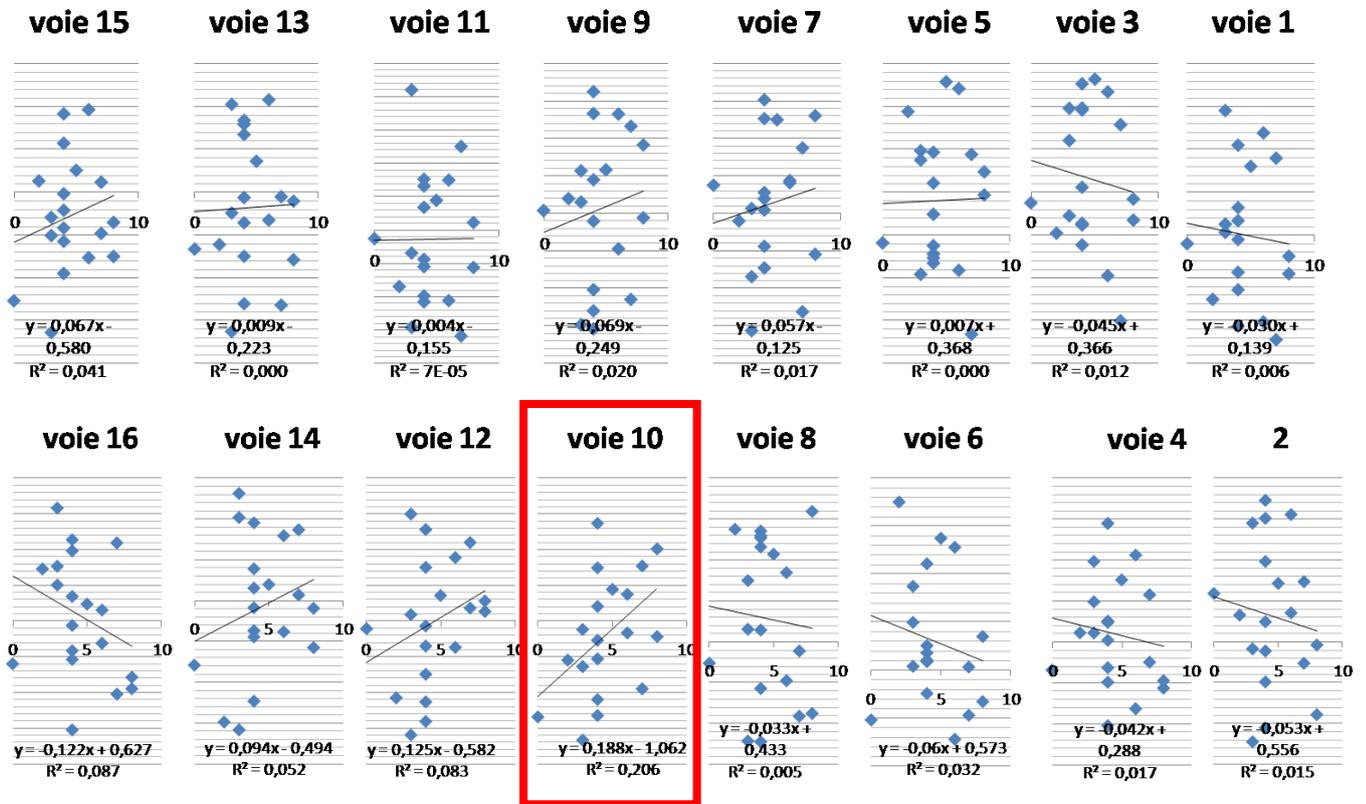


Fig. 27 courbes de régression linéaire, avec le coefficient de corrélation entre le Zscore des images TOC et L'OCDAS

Il existe une corrélation significative linéaire et positive entre le Zscore et l'OCDAS uniquement dans la voie 10. (P-valeur à 0.051, qui est à la limite de la significativité P-valeur 0.05).

Voie	15	13	11	9	7	5	3	1
P-valeur	0,4	0,924	0,972	0,559	0,586	0,936	0,646	0,746
Voie	16	14	12	10	8	6	4	2
P-valeur	0,22	0,344	0,23	0,051	0,77	0,462	0,59	0,613

Tableau 12 de valeurs P de la corrélation entre les différentes voies du Zscore et l'OCDAS pendant une tâche de provocation de symptômes.

d.3) Réponse selon les dimensions TOC, et variabilité interindividuelle :

Il n'y a pas de corrélations significative entre les différentes dimensions du TOC et dans toutes les voies étudiées. 65-87

Sur le plan individuel, les moyennes des Zscores (de la tâche TOC) de chaque sujet du groupe TOC ont été distribuées d'une manière continue globalement entre un Zscore minimal négatif et un Zscore maximal positif et ceci dans toutes les voies sans exceptions. Nos n'avont pas pu classer les sujets par catégories répondeurs et non répondeurs, ou activation droite et activation gauche.

Même dans les voies les plus actives (les voies du PFC gauche) pendant la tâche de provocation, au moins 25% des sujets ont eu une réponse négative dans chaque voie, ceci est valable aussi pour les voies d'inhibition (les voies du PFC droit).

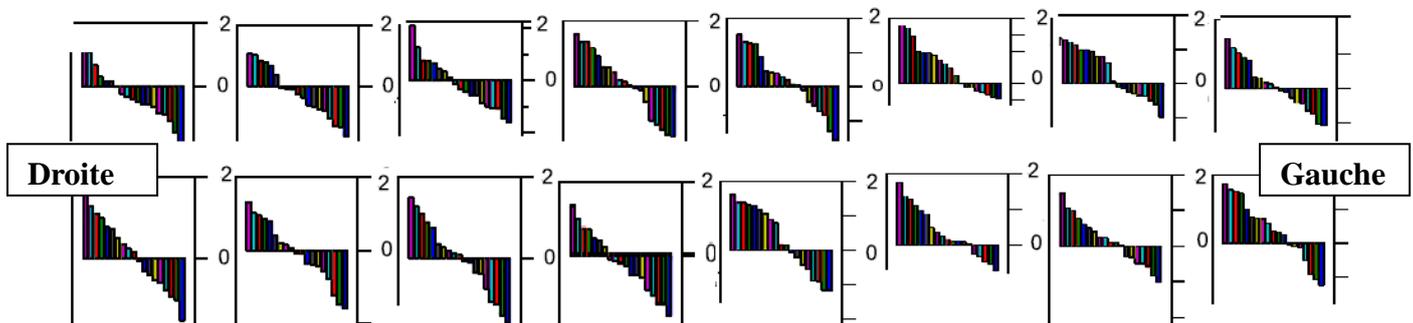


Fig. 28 les barres dans chaque voie représentent les moyennes individuelles des Zscores du groupe TOC, pendant la tâche de provocation de symptôme (TOC), ces barres sont classées dans chaque voie ordre décroissant afin de mieux visualiser la répartition du niveau de réponse individuel. L'ordre de représentation de ces voies est donc indépendant du numéro du sujet.

Discussion

Notre étude avait pour but d'évaluer l'activation du cortex préfrontal chez des sujets TOC, pendant une tâche spécifique de provocation de symptômes. Des preuves de plus en plus importantes dans les dernières années ont confirmé le rôle clé du cortex préfrontal dans la physiopathologie du TOC, mais très peu études ont pu étudier cette région d'une manière spécifique, cela a été en faveur d'autres structures du cerveau tel le cortex orbitofrontal et les noyaux de base.

Notre étude a mis en évidence une hyper oxygénation du cortex préfrontal antérieur et latéral (Aire de Brodmann : 9, 10, 45,46) du côté gauche ainsi qu'une inhibition de l'oxygénation de ces mêmes régions du côté droit pendant une tâche visuelle de provocation de symptômes. Par ailleurs les sujets souffrant de TOC ont montré une augmentation de la réponse subjective et hémodynamique à des stimuli aversifs. Le profil de réponse hémodynamique aux stimuli aversifs était différent que la réponse aux images TOC, cela prouve bien donc l'implication du CPF non seulement dans le traitement de l'émotion mais aussi dans des processus cognitifs directement impliqués dans le TOC tel que l'inhibition de réponse (Rotgé et al. 2008). Par ailleurs nous avons échoué à établir des profils de réponse des patients selon leur dimension, sévérité de la maladie (YBOCS) ou de type répondeur/ non répondeur. Cela pourrait être dû à la faible taille de l'échantillon, ou à d'autres facteurs limitant.

Notre étude est la 4^{ème} étude à utiliser la fNIRS dans le TOC, les 3 premières études, toutes japonaises (comme les deux tiers des publications sur la fNIRS) (Ota et al. 2013, Okada et al. 2012, Hirose et al. 2013) ont étudié la réponse hémodynamique du CPF dans deux tâches assez courantes mais non spécifiques au TOC qui sont la tâche Stroop et la tâche de fluence verbale. Ces études ont obtenu des résultats contradictoires dans les deux tâches, même si la population étudiée avait des caractéristiques proches.

Notre étude a permis, avec la tâche de provocation de symptômes, de comparer la réponse des sujets du groupe TOC aux sujets du groupe contrôle, mais aussi chez les mêmes sujets dans deux tâches d'exposition à des stimuli neutres et aversifs. Elle a permis de décrire des résultats solides et originaux dans l'implication du cortex préfrontal dans le TOC, avec notamment la notion d'asymétrie d'oxygénation (voir un antagonisme) entre les deux hémisphères, et de l'implication du cortex préfrontal antérieur (aire de Brodmann 10 gauche ou voie fNIRS 5,6,7,8) dans le TOC.

L'étude d'Okada portait sur 12 sujets TOC et 12 sujets contrôles, elle a montré une hypo-oxygénation du CPF gauche pendant la tâche de Stroop par rapport aux sujets témoins. Une étude

plus récente (Hirosawa et al. 2013) a utilisé comme paradigme de stimulation la tâche de fluence verbale, chez 20 sujets souffrant d'un TOC, en comparaison avec 20 sujets contrôles. Le profil de réponse dans l'étude de Hirosawa était en contradiction avec les résultats d'Okada avec hypo-oxygénation du CPF droit, durant la tâche de fluence verbale.

L'étude d'Ota avait des résultats similaires avec ceux d'Okada, mais elle concernait une population de mineurs.

Voici ci-dessous un tableau récapitulatif des caractéristiques de ces deux dernières études et de notre étude :

étude	Okada et al. 2012	Hirosawa et al. 2013	Etude présente
Nombre de patients/contrôles	12/12	20/20	19/19
Age	32.1	38.1	40.4
latéralisation	Tous droitiers	Tous droitiers	Tous droitiers
Sujets sous psychotrope	10	13	19
YBOCS	24.5	19.6	26.4
Durée de la maladie	11.8	9	19.2
Appareil	Foire 3000	ETG-100	FNIR-1000
Nombre de voies	42	25	16
Variable étudiée	Concentration en oxyhémoglobine	Concentration en oxyhémoglobine	Zscore de la variation de l'oxygénation

Tableau 13 : comparaison avec les études fNIRS dans le TOC

Les résultats de notre étude confirment des études antérieures et le méta analyse de Rotgé et al. (2008) qui portait sur les différentes études d'imagerie avec tâches de provocation de symptômes et qui supposait une corrélation négative entre l'activité du CPFDL et l'intensité des symptômes (évalués par l'OCDAS). En plus elles confirment l'implication du cortex préfrontal dans l'inhibition de la réponse TOC. Cette corrélation négative était présente à gauche, mais d'une manière non significative sur le plan statistique. De plus dans cette analyse de corrélation, une corrélation linéaire et positive a été au seuil de la significativité avec une P à 0.051 entre la voie 10 et l'OCDAS.

Cela montre l'existence d'une corrélation positive entre l'intensité de la symptomatologie et le niveau d'oxygénation du cortex préfrontal droit.

Notre étude montre par ailleurs le déséquilibre interhémisphérique chez le sujet TOC qui a été déjà évoqué par Mantovani et al (2010) en calculant la différence d'excitabilité cortical, dans une étude traitement par rTMS sur le TOC résistant.

Malgré la présence de résultats significatifs, notre étude a plusieurs facteurs limitant dont un faible nombre de participants, d'une part, et d'autre part au fait que nos participants sont tous sous traitement médicamenteux et pour certains sous traitement neuromodulateur (rTMS ou TDCS) actif. Cette étude montre aussi ses limites par rapport à l'enregistrement de l'oxygénation. En effet cet enregistrement est limité à une région cérébrale certes impliquée dans le TOC mais non exclusive et n'ayant pas forcément une implication directe dans la genèse TOC mais une probable activité compensatoire, même si les études de plus en plus récentes montrent l'implication primaires du cortex préfrontal dans le TOC. La quatrième limite concerne les mesures d'oxygénation par fNIRS simple, c'est l'absence de mesure de la concentration de l'oxyhémoglobine en valeur absolue, mais une mesure « indirecte » de la variation de l'hémoglobine par rapport à un état de repos. Or plusieurs études d'IRMf de repos ont montré une activité cérébrale altérée chez les sujets souffrant d'un TOC au repos. Néanmoins ce problème pourrait être corrigé dans le future proche avec des appareils fNIRS de future génération appelés (Time Resolved) permettent des mesures absolues de la concentration en Oxyhémoglobine, ainsi qu'une représentation en 3 dimensions de l'oxygénation corticale, qui peut explorer le tissu cérébral à plusieurs centimètres de profondeur.

Notre étude a échoué à établir un profil de réponse (Pattern), du fait de la multitude de dimensions dans le TOC des sujets participants ainsi que la présence de plusieurs types de stimuli en fonction de la dimension. Certains participants qui sont parasités par des compulsions mentales tels que les TOC de comptage, ou de pensée interdite, disent avoir eu pendant la tâche de provocation de symptômes des compulsions mentales en plus des obsessions ou des pensées intrusive.

Dans une étude de rTMS randomisée, couplée à une évaluation par fNIRS dans une tâche cognitive, chez des patients déprimés, Eschweiler et al. (2000) ont constaté que l'absence d'une augmentation des concentrations en hémoglobine totale pendant la tâche, au niveau site de stimulation ($P < 0.005$), mais pas aux autres sites, prédisait significativement la réponse clinique à la stimulation active rTMS.

Les effets thérapeutiques de la rTMS peuvent être ciblés par la faiblesse des réponses hémodynamiques locales. Cela soutient l'idée de la nécessité d'un ciblage du site de stimulation à l'aide de la fNIRS.

Plus récemment, dans une étude de cas, Dresler et al. (2009) ont rapporté le cas d'un patient souffrant de trouble panique et de dépression comorbide qui a été traité par stimulation magnétique

transcrânienne répétitive rTMS à haute fréquence appliquée sur le cortex préfrontal gauche pendant une période de 3 semaines. Les mesures de l'oxygénation cérébrale par spectroscopie proche infrarouge NIRS au cours d'une tâche de Stroop émotionnel avant et après le traitement régulier par rTMS montrent une amélioration du recrutement des aires corticales frontales.

Conclusion :

Bien que notre étude soit une étude pilote sur l'application de la fNIRS dans une tâche de provocation de symptôme dans le TOC, les résultats étaient significatifs. Nous avons pu établir une carte de l'oxygénation du cortex préfrontal pendant la provocation de symptômes TOC. L'oxygénation du cortex préfrontal était augmentée au niveau du cortex préfrontal gauche et inhibée au niveau du cortex préfrontal droit. Ces résultats de latéralisation étaient associés à une variabilité interindividuelle non négligeable. Par ailleurs, le cortex préfrontal est de plus en plus étudié actuellement dans des thérapies récentes par neuromodulation.

L'utilité de notre étude pourrait résider donc d'un couplage fNIRS / rTMS afin d'améliorer l'évaluation de la sévérité de la maladie et du taux de réponse par la fNIRS d'un côté, et d'optimiser le traitement par rTMS en personnalisant la zone cible de stimulation.

Références

- Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*; 317–324.
- Aguirre GK, D'Esposito M (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*. 1999 Sep;122 (Pt 9):1613-28.
- Aguirre GK, Singh R, D'Esposito M (1999). Stimulus inversion and the responses of face and object-sensitive cortical areas. *Neuroreport*. 1999 Jan 18;10(1):189-94.
- Akiyoshi, J., Hieda, K., Aoki, Y., Nagayama, H., 2003. Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*. 47, 165–170.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*; 357–381.
- Ances, B.M., Wilson, D.F., Greenberg, J.H. & Detre, J.A. (2001a). Dynamic changes in cerebral blood flow, O₂ tension, and calculated cerebral metabolic rate of O₂ during functional activation using oxygen phosphorescence quenching. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 21, No. 5, 511-6.
- Ances, B.M., Buerk, D.G., Greenberg, J.H. & Detre, J.A. (2001b). Temporal dynamics of the partial pressure of brain tissue oxygen during functional forepaw stimulation in rats. *Neuroscience letters*, Vol. 306, No. 1-2, 106-10.
- Arai, H., Takano, M., Miyakawa, K., Ota, T., Takahashi, T., Asaka, H., Kawaguchi, T., 2006. A quantitative near-infrared spectroscopy study: a decrease in cerebral hemoglobin oxygenation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn*. 61, 189–194.
- Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*; 115 -116.
- Arthurs, O.J. & Boniface, S., (2003). What aspect of the fMRI BOLD signal best reflects the underlying electrophysiology in human somatosensory cortex? *Clinical Neurophysiology*, Vol. 114, No. 7, 1203-9.
- Atamna, H. & Kumar, R. (2010). Protective role of methylene blue in Alzheimer's disease via mitochondria and cytochrome c oxidase. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, Vol. 20, No. Suppl 2, S439-52.
- Ayaz, H., Shewokis, P. A., Curtin, A., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Onaral, B. (2011) Using MazeSuite and Functional Near Infrared Spectroscopy to Study Learning in Spatial Navigation. *J. Vis. Exp.* (56), e3443, doi:10.3791/3443
- Ayaz, H., Izzetoglu, M., Platek, S. M., Bunce, S., Izzetoglu, K., Pourrezaei, K., Onaral, B. (2006) "Registering fNIR Data to Brain Surface Image using MRI templates", 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York, pages: 2671-2674 doi:10.1109/IEMBS.2006.260835
- Ayaz, H., Onaral, B. (2005) "Analytical Software and Stimulus-Presentation Platform to Utilize, Visualize and Analyze Near-infrared Spectroscopy Measures", Masters Degree Thesis, Drexel University.

- Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD (1996). Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Archives of General Psychiatry*; 577–584.
- Baioui A, Pilgramm J, Merz CJ, Walter B, Vaitl D, Stark R (2013). Neural response in obsessive-compulsive washers depends on individual fit of triggers. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013 Apr 22;7:143.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*; 1031–1038.
- Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist LL, Serra G, Lagercrantz H (2000). Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res*;18-23.
- Baxter LR Jr. Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder (1987). A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry*; 211–218.
- Baxter LR Jr. Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* ; 1560–1563.
- Baxter LR Jr. Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P, et al (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*; 681–689.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 7–15.
- Bergqvist PB, Bouchard C, Blier P (1999). Effect of long-term administration of antidepressant treatments on serotonin release in brain regions involved in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*; 164–174.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J. Psychiatry*; 1532-42.
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, et al (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*; 595–606.
- Brockway JP. Two functional magnetic resonance imaging f(MRI) tasks that may replace the gold standard, Wada testing, for language lateralization while giving additional localization information. *Brain Cogn*. 2000;43:57–59
- Brown, G.C. (1992). Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. *The Biochemical journal*, Vol. 284, No. 1, (May 1992), 1-13.
- Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, Maia AF, Rosario-Campos MC, Campi Castro C, Furuie SS, et al (2000). A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon

emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Research*; 15–27.

Buxton, R.B. (2001). “Commentary: The elusive initial dip,” *NeuroImage*; 953-8.

Buxton RB, Wong EC, Frank LR (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998 Jun; 39(6):855-64.

Cannestra, A.F., Wartenburger, I., Obrig, H., Villringer, A. & Toga, A.W. (2003). Functional assessment of Broca’s area using near infrared spectroscopy in humans. *NeuroReport*, Vol. 14, No. 15, (October 2003), pp. 1961-5.

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology*; 422–445.

Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience and Biobehavioral Review*; 399–419.

Chance, B. & Leigh Jr. J.S. (1977). Oxygen intermediates and mixed valence. states of cytochrome oxidase: infrared absorption difference spectra of compounds A, B, and C of cytochrome oxidase and oxygen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* , Vol. 74, No.11, (November 1977), pp. 4777-80.

Chance, B., Zhuang, Z., UnAh, C., Alter, C. & Lipton, L. (1993). Cognition-activated lowfrequency modulation of light absorption in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 90, No. 8, (April 1993), pp. 3770-4.

Chance, B., Anday, E., Nioka, S., Zhou, S., Hong, L., Worden, K., Li, C., Murray, T., Ovetsky, Y., Pidikiti, D. & Thomas, R. (1998). A novel method for fast imaging of brain function, non-invasively, with light. *Optics express*, Vol. 2, No. 10, (May 1998), pp. 411-23.

Chudasama Y, Robbins TW (2003). Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *Journal of Neuroscience* 2003; 8771–8780.

Clarke, D.D. & Sokoloff, L. (1994). Circulation and energy metabolism of the brain, In: *Basic Neurochemistry*, 645-80.

Clark L, Cools R, Robbins TW (2005). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition*; 41–53.

Cooper, C.E. (1990). The steady-state kinetics of cytochrome c oxidation by cytochrome oxidase. *Biochimica et biophysica acta*, Vol. 1017, No. 3, (June 1990), pp. 187-203.

Cooper, C.E., Matcher, S.J., Wyatt, J.S., Cope, M., Brown, G.C., Nemoto, E.M. & Delpy, D.T. (1994). Near-infrared spectroscopy of the brain: relevance to cytochrome oxidase bioenergetics. *Biochemical Society transactions*, Vol. 22, No. 4, (November 1994), pp. 974-80.

Cottraux J, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, Galy G, Millet P, Labbe C, Lavenne F, et al (1996). A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral

- auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research*; 101–112.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*; 1102–1105.
- Denys D, Zohar J, Westenberg HG (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(Suppl. 14):11–17.
- Dirnagl, U., Villringer, A., Gebhardt, R., Haberl, R.L., Schmiedek, P. & Einhüupl, K.M. (1991). Three-dimensional reconstruction of the rat brain cortical microcirculation in vivo. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 11, No. 3, (May 1991), pp. 353-60.
- Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Tyszczuk, L., Cope, M. & Delpy, D.T. (1995). Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Physics in medicine and biology*, Vol. 40, No 2, (February 1995), pp. 295-304.
- Dunn, A. K., Devor, A., Dale, A. M. & Boas, D. A. (2005). Spatial extent of oxygen metabolism and hemodynamic changes during functional activation of the rat somatosensory cortex. *Neuroimage*, Vol. 27, No. 2, (August 2005), pp. 279-90.
- Ehlis AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ (2007). Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Jan;32(1):162-70.
- Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex* 2000; 308–317.
- Elliott R, Deakin B (2005). Role of the orbitofrontal cortex in reinforcement processing and inhibitory control: evidence from functional magnetic resonance imaging studies in healthy human subjects. *International Review of Neurobiology* 2005; 89–116.
- Enager, P., Piilgaard, H., Offenhauser, N., Kocharyan, A., Fernandes, P., Hamel, E. & Lauritzen, M. (2009). Pathway-specific variations in neurovascular and neurometabolic coupling in rat primary somatosensory cortex. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 29, No. 5 (May 2009), pp. 976-86.
- Eslinger PJ, Damasio AR (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985;35:1731–1741.
- Fallgatter AJ, Strik WK (2000). Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull*. 2000;26(4):913-9.
- Ferrari, M., Hanley, D.F., Wilson, D.A. & Traystman, R.J. (1990). Redox changes in cat brain cytochrome-c oxidase after blood-fluorocarbon exchange. *The American journal of physiology*, Vol. 258, No. 6 Pt 2, (June 1990), pp. H1706-13.
- Folley BS, Park S (2005). Verbal creativity and schizotypal personality in relation to prefrontal hemispheric laterality: a behavioral and near-infrared optical imaging study. *Schizophr Res*. 2005

Dec 15;80(2-3):271-82.

Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A. & Dence, C. (1988). Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, Vol. 241, No. 4864, (July 1988), pp. 462-4.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM (1999). Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999 Nov;10(5):607-19.

Frostig, R.D., Lieke, E.E., Ts'o, D.Y. & Grinvald, A. (1990). Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 87, No. 16, (August 1990), pp. 6082-6.

Füchtmeier, M., Leithner, C., Offenhauser, N., Foddis, M., Kohl-Bareis, M., Dirnagl, U., Lindauer, U. & Royl, G. (2010). Elevating intracranial pressure reverses the decrease in deoxygenated hemoglobin and abolishes the post-stimulus overshoot upon somatosensory activation in rats. *Neuroimage* Vol. 52, No. 2, (August 2010), pp. 445-54.

Funabiki, Y., Murai, T., Toichi, M., (2012). Cortical activation during attention to sound in autism spectrum disorders. *Res. Dev. Disabil.* 33, 518–524.

Giguere M, Goldman-Rakic PS (1988). Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 1988;277:195–213.

Gjedde, A., Marrett, S. & Vafaee, M. (2002). Oxidative and nonoxidative metabolism of excited neurons and astrocytes. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 22, No. 1, (January 2002), pp. 1-14.

Goff, D.A., Buckley, E.M., Durduran, T., Wang, J. & Licht DJ. (2010). Noninvasive cerebral perfusion imaging in high-risk neonates. *Seminars in perinatology*, Vol. 34, No. 1, (February 2010), pp. 46-56.

Gratton, G., Maier, J.S., Fabiani, M., Mantulinm, W.W. & Gratton, E. (1994). Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology*, Vol. 31, No. 2, (March 1994), pp. 211-5.

Gratton, G., Corballis, P.M., Cho, E., Fabiani, M. & Hood, D.C. (1995). Shades of gray matter: noninvasive optical images of human brain responses during visual stimulation. *Psychophysiology*, Vol. 32, No. 5, (September 1995), pp. 505-9.

Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:53–60.

Grignon, S., Forget, K., Durand, M., Huppert, T., (2008). Increased left prefrontal activation during staring/mutism episodes in a patient with resistant catatonic schizophrenia: a near infrared spectroscopy study. *Cogn. Behav. Neurol.* 21, 41–45.

Gross, P.M., Sposito, N.M., Pettersen, S.E., Panton, D.G. & Fenstermacher, J.D. (1987).

Topography of capillary density, glucose metabolism, and microvascular function within the rat inferior colliculus. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 7, No 2, (April 1987), pp. 154-60.

Hardy P, Pappata S, Baron JC, et al (1990). Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;82:233–242.

Harlow JM (1868). Recovery from the passage of an iron bar through the head. Publications of the Massachusetts. *Medical Society*; 2:327–347.

Hasler G, LaSalle-Ricci VH, Ronquillo JG, Crawley SA, Cochran LW, Kazuba D, Greenberg BD, Murphy DL (2005). Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Res.* 135(2):121-32.

Heekeren, H. R., Kohl, M., Obrig, H., Wenzel, R., von Pannwitz, W., Matcher, S.J. Dirnagl, U., Cooper, C.E. & Villringer, A. (1999). Non-invasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in human subjects during visual stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 19, No. 6, (June 1999), pp. 592–603.

Heinzel, S., Haeussinger, F.B., Hahn, T., Ehlis, A.-C., Plichta, M.M., Fallgatter, A.J., (2013). Variability of (functional) hemodynamics as measured with simultaneous fNIRS and fMRI during intertemporal choice. *Neuroimage* 71, 125–134.

Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Fallgatter, A.J., (2004). Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 16, 170–175.

Herrmann, M.J., Huter, T., Plichta, M.M., Ehlis, A.C., Alpers, G.W., Mühlberger, A. & Fallgatter, A.J. (2008). Enhancement of activity of the primary visual cortex during processing of emotional stimuli as measured with event-related functional nearinfrared spectroscopy and event-related potentials. *Human Brain Mapping*, Vol. 29, No. 1, (January 2008), pp. 28-35.

Hikosaka K, Watanabe M (2004). Long- and short-range reward expectancy in the primate orbitofrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*; 19:1046–1054.

Hirosawa R., Jin Narumoto, Yuki Sakai, Seiji Nishida, Takuya Ishida,1 Takashi Nakamae,1 Yuichi Takei,3 and Kenji Fukui. (2013) Reduced dorsolateral prefrontal cortical hemodynamic response in adult obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy during the verbal fluency task *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 955–962.

Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H (2007). Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI). *Psychiatry Res.* 2008 Aug 15;160(2):175-83.

Hill, D.K. & Keynes, R.D. (1949). Opacity changes in stimulated nerve. *The Journal of Physiology*, Vol. 108, No. 3, (May 1949), pp. 278-81.

Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., Wenzel, R., Heekeren, H., Schuh-Hofer, S., Hofmann, M., Minoshima, S., Schwaiger, M., Dirnagl, U. & Villringer, A. (1997). Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with

- Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)--correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain research*, Vol. 755, No. 2, (May 1997), pp. 293-303.
- Hoshi, Y. & Tamura, M. (1993). Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 75, No. 4, (October 1993), pp.1842-6.
- Huppert, T.J., Hoge, R.D., Diamond, S.G., Franceschini, M.A. & Boas, D.A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage*, Vol. 29, No. 2, (January 2006), pp. 368-82.
- Inoue, Y., Sakihara, K., Gunji, A., Ozawa, H., Kimiya, S., Shinoda, H., Kaga, M., Inagaki, M., (2012). Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study. *Neuroreport* 23, 55–60.
- Ikezawa K, Iwase M, Ishii R, Azechi M, Canuet L, Ohi K, Yasuda Y, Iike N, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Sekiyama R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M (2009). Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks: a two-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2009 Mar;108(1-3):93-103.
- Ito, M., Fukuda, M., Suto, T., Uehara, T., Mikuni, M., 2005. Increased and decreased cortical reactivities in novelty seeking and persistence: a multichannel near-infrared spectroscopy study in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 52, 45–54.
- Izzetoglu, M., Bunce, S.C., Izzetoglu, K., Onaral, B., & Pourrezaei, K. (2007). Functional brain imaging using near-infrared technology. *Engineering in medicine and biology magazine*, Vol. 26, No. 4, (July-August 2007), pp. 38-46.
- Jöbsis, F.F. (1977). Non-invasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, Vol. 198, No. 4323, (December 1977), pp. 1264-7.
- Jones B, Mishkin M (1972). Limbic lesions and the problem of stimulus—reinforcement associations. *Experimental Neurology* 1972; 36:362–377.
- Jones, M., Berwick, J., Hewson-Stoate, N., Gias, C. & Mayhew, J. (2005). The effect of hypercapnia on the neural and hemodynamic responses to somatosensory stimulation. *Neuroimage*, Vol. 27, No. 3, (September 2005), pp. 609-23.
- Jones MK, Menzies RG (1997). The cognitive mediation of obsessive-compulsive handwashing. *Behav Res Ther.* 1997 Sep;35(9):843-50.
- Jourdan Moser, S., Cutini, S., Weber, P., Schroeter, M.L., (2009). Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder — a functional near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.* 173, 190–195.
- Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ (2007). Role of the primate orbitofrontal cortex in mediating anxious temperament. *Biological Psychiatry* 2007;62(10):1134–1139.
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Suto, T., Mikuni, M., (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 29, 172–184.

- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., Ozaki, T., (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13, 516–520.
- Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Watanabe, K., Minowa, M., Someya, T., Minowa, I., Kono, T., Nishida, H., Sugiyama, T., Kato, N., Kasai, K., 2009. Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PLoS One* 4, e6881.
- Keilin, D. (1925). On cytochrome, a respiratory pigment, common to animals, yeast, and higher plants. *Proceedings of the Royal Society of London*, Vol. 98, No. 690, (August 1925), pp. 312–339.
- Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS (2001). Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *British Journal of Psychiatry* 2001;179:330–334.
- Kita, Y., Gunji, A., Inoue, Y., Goto, T., Sakihara, K., Kaga, M., Inagaki, M., Hosokawa, T., (2011). Self-face recognition in children with autism spectrum disorders: a nearinfrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 33, 494–503.
- Klein, B., Kuschinsky, W., Schröck, H. & Vetterlein, F. (1986). Interdependency of local capillary density, blood flow, and metabolism in rat brains. *The American journal of physiology*, Vol. 251, No. 6 Pt 2, (December 1986), pp. H1333-40.
- Kleinfeld, D., Mitra, P.P., Helmchen, F. & Denk, W. (1998). Fluctuations and stimulusinduced changes in blood flow observed in individual capillaries in layers 2 through 4 of rat neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 95, No. 26, (December 1998), pp. 15741-6.
- Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K.D., Dirnagl, U., Villringer, A. & Frahm, J. (1996). Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 16, No. 5, (September 1996), pp. 817-26.
- Koehler, A., Plichta, M.M., Schafer, A., Schongassner, F., Fallgatter, A.J., Schienle, A., (2011). Auditory symptom provocation in dental phobia: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Lett.* 503, 48–51.
- Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., Marumo, K., Kinou, M., Kawakubo, Y., Rogers, M.A., Kasai, K., (2011). Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 122, 1533–1540.
- Kringelbach ML (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:691–702.
- Kudo, T., Mishima, R., Yamamura, K., Mostafaezur, R., Zakir, H.M., Kurose, M., Yamada, Y., (2008). Difference in physiological responses to sound stimulation in subjects with and without fear of dental treatments. *Odontology* 96, 44–49.
- Kubota Y, Toichi M, Shimizu M, Mason RA, Coconcea CM, Findling RL, Yamamoto K, Calabrese JR (2005). Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia--a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res.* 2005 Sep 1;77(1):65-73.

Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., Yamasue, H., Rogers, M.A., Ishijima, M., Watanabe, K., Kato, N., (2006). Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behav. Brain Res.* 172, 272–277.

Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH (2009). Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother.* 2009 Feb;9(2):255-69.

Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tran Dinh S, Sette G, Danze F, Baron JC (1989). Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 1989;112(Pt 3):699–725.

Lawrence AD, Sahakian BJ, Robbins TW (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences* 1998;2:379–388.

Lecrubier, DV Sheehan, E Weiller, P Amorim, I Bonora, K Harnett Sheehan, J Janavs, GC Dunbar, (1997), The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry* Volume 12, Issue 5, 224–231.

Lee, J., Folley, B.S., Gore, J., Park, S., (2008). Origins of spatial working memory deficits in schizophrenia: an event-related fMRI and near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 3, e1760.

León-Carrion J., Damas-López, J., Martín-Rodríguez, J.F., Domínguez-Roldán, J.M., Murillo-Cabezas, F., Barroso Y. Martín, J.M. & Domínguez-Morales, M.R. (2008). The hemodynamics of cognitive control: the level of concentration of oxygenated hemoglobin in the superior prefrontal cortex varies as a function of performance in a modified Stroop task. *Behavioural brain research.* Vol. 193, No. 2, (November 2008), pp. 248-56.

León-Carrión, J., Izzetoglu, M., Izzetoglu, K., Martín-Rodríguez, J.F., Damas-López, J., Barroso y Martín, J.M. & Domínguez-Morales, M.R. (2010). Efficient learning produces spontaneous neural repetition suppression in prefrontal cortex. *Behavioural brain research*, Vol, 208, No. 2, (April 2010), pp. 502-8.

León-Carrión, J., Martín-Rodríguez, J.F., Damas-López, J., Pourrezai, K., Izzetoglu, K., Barroso y Martín, J.M. & Domínguez-Morales, M.R. (2007a). A lasting post-stimulus activation on dorsolateral prefrontal cortex is produced when processing valence and arousal in visual affective stimuli. *Neuroscience letters*, Vol. 422, No. 3, (July 2007), pp.147-52.

Leon-Carrion, J., Martín-Rodríguez, J.F., Damas-López, J., Pourrezai, K., Izzetoglu, K., Barroso Y Martín, J.M. & Dominguez-Morales, M.R. (2007b). Does dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activation return to baseline when sexual stimuli cease? The role of DLPFC in visual sexual stimulation. *Neuroscience letters*, Vol. 416, No. 1, (April 2007), pp. 55-60.

Leon-Carrion, J., Damas, J., Izzetoglu, K., Pourrezai, K., Martín-Rodríguez, J.F., Barroso y Martín, J.M. & Dominguez-Morales, M.R. (2006). Differential time course and intensity of PFC activation for men and women in response to emotional stimuli: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Neuroscience letters*, Vol. 403, No. 1-2, (July 2006), pp. 90-5.

Lindauer, U., Royl, G., Leithner, C., Kühl, M., Gold, L., Gethmann, J., Kohl-Bareis, M., Villringer, A. & Dirnagl, U. (2001). No evidence for early decrease in blood oxygenation in rat whisker cortex

in response to functional activation. *Neuroimage*, Vol. 13, No. 6 Pt 1, (June 2001), pp. 988-1001.

Lindauer, U., Gethmann, J., Kühl, M., Kohl-Bareis, M. & Dirnagl, U. (2003). Neuronal activity-induced changes of local cerebral microvascular blood oxygenation in the rat: effect of systemic hyperoxia or hypoxia. *Brain research*, Vol. 975, No. 1-2, (June 2003), pp.135-40.

Lindauer, U., Leithner, C., Kaasch, H., Rohrer, B., Foddis, M., Fächtemeier, M., Offenhauser, N., Steinbrink, J., Roysl, G., Kohl-Bareis, M. & Dirnagl, U. (2010). Neurovascular coupling in rat brain operates independent of hemoglobin deoxygenation. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, Vol. 30, No. 4, (April 2010), pp. 757-68.

Lu, C.M., Zhang, Y.J., Biswal, B.B., Zang, Y.F., Peng, D.L. & Zhu, C.Z. (2010). Use of fNIRS to assess resting state functional connectivity. *Journal of neuroscience methods*, Vol. 186, No. 2, (February), pp. 242-9, ISSN

Lucey JV, Costa DC, Blanes T, Busatto GF, Pilowsky LS, Takei N, Marks IM, Ell PJ, Kerwin RW (1995). Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *British Journal of Psychiatry* 1995;167:629–634.

MacIntosh, B.J., Klassen, L.M. & Menon, R.S. (2003). Transient hemodynamics during a breath hold challenge in a two part functional imaging study with simultaneous nearinfrared spectroscopy in adult humans. *NeuroImage*, Vol. 20, No. 2, (October 2003), pp. 1246-52.

Malonek, D. & Grinvald, A. (1996). Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*, Vol. 272, No. 5261, (April 1996), pp. 551-4.

Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005;24:495–503.

el Mansari M, Bouchard C, Blier P (1995). Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:117–127.

Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, Deslauriers AG, Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*; 132:69–79.

Mataix-Cols D, Lawrence NS, Wooderson S, Speckens A, Phillips ML (2009). The Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set: validation of a standardized paradigm for symptom-specific provocation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*. 2009 Aug 15;168(3):238-41.

Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 61(6):564-76.

Matcher, S.J., Elwell, C.E., Cooper, C.E., Cope, M. & Delpy, D.T. (1995). Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Analytical biochemistry*, Vol. 227, No. 1, (May 1995), pp. 54-68.

- Matsuo, K., Kouno, T., Hatch, J.P., Seino, K., Ohtani, T., Kato, N., Kato, T., (2007). A nearinfrared spectroscopy study of prefrontal cortex activation during a verbal fluency task and carbon dioxide inhalation in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 9, 876–883.
- Mayhew, J., Johnston, D., Martindale, J., Jones, M., Berwick, J. & Zheng, Y. (2001). Increased oxygen consumption following activation of brain: theoretical footnotes using spectroscopic data from barrel cortex. *Neuroimage*, Vol. 13, No. 6 Pt 1, (June 2001), pp. 975-87.
- McEnaney KW, Butter CM (1969). Perseveration of responding and nonresponding in monkeys with orbital frontal ablations. *Journal of Comparative Physiological Psychology* 1969;68:558–561.
- McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan R (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry*; 164:459–468.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2008;32(3):525-49.
- Minagawa-Kawai, Y., Naoi, N., Kikuchi, N., Yamamoto, J., Nakamura, K., Kojima, S.,(2009). Cerebral laterality for phonemic and prosodic cue decoding in children with autism. *Neuroreport* 20, 1219–1224.
- Mink JW (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology* 1996;50:381–425.
- Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, M.Y., Watanabe, E., 2012. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clin. Neurophysiol.* 123, 1147–1157.
- Morinaga, K., Akiyoshi, J., Matsushita, H., Ichioka, S., Tanaka, Y., Tsuru, J., Hanada, H., (2007). Anticipatory anxiety-induced changes in human lateral prefrontal cortex activity. *Biol. Psychol.* 74, 34–38.
- Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G (2007). What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *The Journal of Neuroscience* 2007;27:8166–8169.
- Nakadoi, Y., Sumitani, S., Watanabe, Y., Akiyama, M., Yamashita, N., Ohmori, T., (2012). Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66, 26–33.
- Nakahachi, T., Ishii, R., Iwase, M., Canuet, L., Takahashi, H., Kurimoto, R., Ikezawa, K., Azechi, M., Kajimoto, O. & Takeda, M. (2010). Frontal cortex activation associated with speeded processing of visuospatial working memory revealed by multichannel near-infrared spectroscopy during Advanced Trail Making Test performance. *Behavioural brain research*, Vol. 215, No. 1, (December 2010), pp. 21-7.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, et al (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive

disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*;57:901–910.

Negoro, H., Sawada, M., Iida, J., Ota, T., Tanaka, S., Kishimoto, T., (2010). Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 41, 193–203.

Nishimura, Y., Takizawa, R., Muroi, M., Marumo, K., Kinou, M., Kasai, K., (2011). Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res.* 1370, 194–203.

Noda, T., Yoshida, S., Matsuda, T., Okamoto, N., Sakamoto, K., Koseki, S., Numachi, Y., Matsushima, E., Kunugi, H., Higuchi, T., (2012). Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.* 46, 905–912.

Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM (1989). Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*; 2:23–28.

Obata, A., Morimoto, K., Sato, H., Maki, A., Koizumi, H., (2003). Acute effects of alcohol on hemodynamic changes during visual stimulation assessed using 24-channel nearinfrared spectroscopy. *Psychiatry Res.* 123, 145–152.

Obrig, H., Hirth, C., Junge-Hulsing, J.G., Doge C., Wolf, T., Dirnagl, U. & Villringer A. (1996a) Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *Journal of applied physiology*, Vol. 81, No. 3, (September 1996), pp. 1174-83.

Obrig, H., Heekeren, H., Ruben, J., Wenzel, R., Ndayisaba, J. P., Dirnagl, U., and Villringer, A. (1996b). Continuous spectrum near-infrared spectroscopy approach in functional activation studies in the human adult. *SPIE optics & photonics*, Vol. 2926, (December 1996), pp. 58–66.

Obrig, H. & Villringer, A. (2003). Beyond the visible—imaging the human brain with light. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, Vol. 23, No. 1, (January 2003), pp. 1-18.

O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience* 2001;4:95–102.

Offenhauser, N., Thomsen, K., Caesar, K., & Lauritzen, M. (2005). Activity-induced tissue oxygenation changes in rat cerebellar cortex: interplay of postsynaptic activation and blood flow. *The Journal of physiology*, Vol. 565, No. Pt 1, (May 2005), pp. 279-94.

Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., Mimura, M., (2008). Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress. Anxiety* 25, 1053–1059.

Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, Tamura M (1994). Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1994;244(1):17-25.

Ota T, Iida J, Sawada M, et al. (2012) Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum*

Dev. 2012 Ju

Perani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E, Fazio F. [18F] FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *British Journal of Psychiatry* 1995;166:244–250. [PubMed: 7728370]

Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, Williams SC, Brammer MJ, Bullmore ET, McGuire PK. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine* 2000;30:1037–1050.

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry* 2003;54:504–514.

Pickrell, A.M., Fukui, H. & Moraes, C.T. (2009). The role of cytochrome c oxidase deficiency in ROS and amyloid plaque formation. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, Vol. 41, No. 5, (October 2009), pp. 453-6, ISSN 1573-6881

Pinto A, Mancebo MC, Eisen JL, Pagano ME, Rasmussen SA (2006). The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake. *J Clin Psychiatry*. 67(5):703-11.

Platek, S.M., Fonteyn, L.C., Izzetoglu, M., Myers, T.E., Ayaz, H., Li, C., Chance, B., (2005). Functional near infrared spectroscopy reveals differences in self-other processing as a function of schizotypal personality traits. *Schizophr. Res.* 73, 125–127.

Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Mitani, H., Adachi, A., Kaneko, K., Nakagome, K., (2012). Reduced prefrontal cortex activation during the working memory task associated with poor social functioning in late-onset depression: multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.* 203, 222–228.

Quaresima V, Ferrari M, van der Sluijs MC, Menssen J, Colier WN (2002). Lateral frontal cortex oxygenation changes during translation and language switching revealed by non-invasive near-infrared multi-point measurements. *Brain Res Bull.* 59(3):235-43.

Quaresima V, Giosuè P, Roncone R, Casacchia M, Ferrari M (2009). Prefrontal cortex dysfunction during cognitive tests evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res.* 2009 Mar 31;171(3):252-7.

Rapoport JL, Wise SP (1988). Obsessive-compulsive disorder: evidence for basal ganglia dysfunction. *Psychopharmacology Bulletin*; 24:380–384.

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*;51:62–70.

Remijne PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, Veltman DJ (2006). Reduced orbitofrontal–striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*; 63:1225–1236.

Richter, M.M., Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Plichta, M.M., Fallgatter, A.J., (2007). Brain activation

- in elderly people with and without dementia: influences of gender and medication. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 23–29.
- Roberts AC, Tomic DL, Parkinson CH, Roeling TA, Cutter DJ, Robbins TW, Everitt BJ (2007). Forebrain connectivity of the prefrontal cortex in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): an anterograde and retrograde tract-tracing study. *Journal of Comparative Neurology*;502:86–112.
- Rolls ET (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*; 55:11–29.
- Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath J (1994). Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 57:1518–1524.
- Roberts AC, Tomic DL, Parkinson CH, Roeling TA, Cutter DJ, Robbins TW, Everitt BJ (2007). Forebrain connectivity of the prefrontal cortex in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): an anterograde and retrograde tract-tracing study. *Journal of Comparative Neurology*; 502:86–112.
- Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS. Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* 1997;379:313–332.
- Rombouts SA, Barkhof F, Hoogenraad FG, Sprenger M, Valk J, Scheltens P. Test-retest analysis with functional MR of the activated area in the human visual cortex. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 1997 Aug;18(7):1317-22.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Jan 1;65(1):75-83.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J et al. (2008) Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 33: 405-412
- Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I (1992). Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Archives of General Psychiatry*; 049:695–702.
- Ruocco, A.C, Medaglia, J.D., Tinker, J.R., Ayaz, H., Forman, E.M., Newman, C.F., Williams, J.M., Hillary, F.G., Platek, S.M., Onaral, B. & Chute, D.L. (2010). Medial prefrontal cortex hyperactivation during social exclusion in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, Vol. 181, No. 3, (March 2010), pp. 233-6.
- Russell A, Cortese B, Lorch E, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, Rosenberg DR (2003). Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*; 1–S38.
- Sato, T., Fukuda, M., Kameyama, M., Suda, M., Uehara, T., Mikuni, M., (2012). Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy of healthy subjects. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66, 276–284.

Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, Phelps ME, Baxter LR Jr (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*; 21:683–693.

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr (2003). Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *American Journal of Psychiatry*; 160:522–532.

Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RS (1991). Obsessional slowness. Functional studies with positron emission tomography. *Brain*; 114(Pt 5):2191–2202.

Schecklmann, M., Ehrlis, A.C., Plichta, M.M., Boutter, H.K., Metzger, F.G., Fallgatter, A.J., (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res.* 156, 129–138.

Schienze A, Schafer A, Stark R, Walter B, Vaitl D (2005). Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *International Journal of Psychophysiology*; 57:69–77.

Schroeter ML, Zysset S, Kupka T, Kruggel F, Yves von Cramon D (2002). Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp.* 17(1):61-71.

Shapira NA, Liu Y, He AG, Bradley MM, Lessig MC, James GA, Stein DJ, Lang PJ, Goodman WK (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*; 54:751–756.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry.* 20:22-33;quiz 34-57.

Shimodera, S., Imai, Y., Kamimura, N., Morokuma, I., Fujita, H., Inoue, S., Furukawa, T.A., (2012). Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* 136, 63–69.

Shinba T, Nagano M, Kariya N, Ogawa K, Shinozaki T, Shimosato S, Hoshi Y (2004). Near infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2004 Jan 15;55(2):154-64.

Simon D, Kaufmann C, Musch K, Kischkel E, Kathmann N (2010). Fronto-striato-limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder during individually tailored symptom provocation. *Psychophysiology* 47, 728–738.

Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry* 59:1027-1034.

Stepnoski, R.A., LaPorta, A., Raccuia-Behling, F., Blonder, G.E., Slusher, R.E. & Kleinfeld, D. (1991). Noninvasive detection of changes in membrane potential in cultured neurons by light scattering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, Vol. 88, No. 21, (November 1991), pp. 9382-6.

- Stohler, R., Dursteler, K.M., Stormer, R., Seifritz, E., Hug, I., Sattler-Mayr, J., Muller- Spahn, F., Ladewig, D., Hock, C., (1999). Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. *Drug Alcohol Depend.* 57, 23–28.
- Strangman, G., Boas, D.A. & Sutton, J.P. (2002). Non-invasive neuroimaging using nearinfrared light. *Biological psychiatry*, Vol. 52, No.7, (October 2002), pp. 679-93.
- Suda, M., Uehara, T., Fukuda, M., Sato, T., Kameyama, M., Mikuni, M., (2010). Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res.* 44, 547–555.
- Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, Friedland R, Rapoport SI, Rapoport JL (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*; 46:518–523.
- Tak, S., Yoon, S.J., Jang, J., Yoo, K., Jeong, Y., Ye, J.C., (2011). Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements. *Neuroimage* 55, 176–184.
- Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Shibuya, S., Iwano, T., Kitazawa, S., (2011). Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* 57, 991–1002.
- Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., Marumo, K., Kawasaki, S., Yamasue, H., Fukuda, M., (2008). Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* 99, 250–262.
- Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Abe, R., Someya, T., (2012). Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional nearinfrared spectroscopy. *Psychiatry Res.* 203, 237–240.
- Tanii, H., Nishimura, Y., Inoue, K., Koshimizu, H., Matsumoto, R., Takami, T., Hara, N., Nishida, A., Okada, M., Kaiya, H., Okazaki, Y., (2009). Asymmetry of prefrontal cortex activities and catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in patients with panic disorder during a verbal fluency task: near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Lett.* 452, 63–67.
- Thompson, J.K., Peterson, M.R. & Freeman, R.D. (2003). Single-neuron activity and tissue oxygenation in the cerebral cortex. *Science*, Vol. 299, No. 5609, (February 2003), pp. 1070-2.
- Tomioka, H., Yamagata, B., Takahashi, T., Yano, M., Isomura, A.J., Kobayashi, H., Mimura, M., (2009). Detection of hypofrontality in drivers with Alzheimer's disease by nearinfrared spectroscopy. *Neurosci. Lett.* 451, 252–256.
- Totaro, R., Barattelli, G., Quaresima, V., Carolei, A. & Ferrari, M. (1998). Evaluation of potential factors affecting the measurement of cerebrovascular reactivity by nearinfrared spectroscopy. *Clinical science*, Vol. 95, No. 4, (October 1998), pp. 497-504.
- Toronov, V.A.W., Choi, J.H., Wolf, M., Michalos, A., Gratton, E. & Hueber, D., (2001). Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Medical physics*. Vol. 28, No. 4, (April 2001), pp. 521-7.
- Toronov, V.A.W., Walker, S., Gupta, R., Choi, J.H., Gratton, E., Hueber, D. & Webb, A., (2003).

- The roles of changes in deoxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood volume in the fMRI BOLD signal. *Neuroimage*, Vol. 19, No. 4, (August 2003), pp. 1521-31.
- Tremblay L, Schultz W (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* ;398:704–708.
- Tremblay L, Schultz W (2000). Reward-related neuronal activity during go–no-go task performance in primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*; 83:1864–1876.
- Uehara, T., Fukuda, M., Suda, M., Ito, M., Suto, T., Kameyama, M., Yamagishi, Y., Mikuni, M., (2007). Cerebral blood volume changes in patients with eating disorders during word fluency: a preliminary study using multi-channel near infrared spectroscopy. *Eat. Weight Disord.* 12, 183–190.
- Valente AA Jr, Miguel EC, Castro CC, Amaro E Jr, Duran FL, Buchpiguel CA, Chitnis X, McGuire PK, Busatto GF (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*; 58:479–487.
- Van Beek, A.H., Sijbesma, J.C., Jansen, R.W., Rikkert, M.G., Claassen, J.A., (2010). Cortical oxygen supply during postural hypotension is further decreased in Alzheimer's disease, but unrelated to cholinesterase-inhibitor use. *J. Alzheimers Dis.* 21, 519–526.
- Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, Barkhof F, van Dyck R (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*; 62:301–309.
- Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ (2008). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. 132(Pt 4):853-68.
- Viard A, Flament MF, Artiges E, Dehaene S, Naccache L, Cohen D, Mazet P, Mouren MC, Martinot JL (2005). Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychological Medicine*; 35:1007–1017.
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L. & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience letters*, Vol. 154, No. 1-2, (May 1993), pp. 101-4.
- Villringer, A. & Chance, B. (1997). Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neuroscience*, Vol. 20, No. 10, (October 1997), pp. 435–442.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y (1998). Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett.* 256(1):49-52.
- Weber, P., Lutschg, J., Fahrenstich, H., (2005). Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 26, 105–111.
- Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectroscopy*; 12:14–27.
- Wharton, D.C. & Tzagoloff, A. (1964). Studies on the electron transfer system. LVII. The near

- infrared absorption band of cytochrome oxidase. *The Journal of biological chemistry*, Vol. 239, (June 1964), pp. 2036-41.
- Wobst, P., Wenzel, R., Kohl, M., Obrig, H. & Villringer, A. (2001). Linear aspects of changes in deoxygenated hemoglobin concentration and cytochrome oxidase oxidation during brain activation. *Neuroimage*, Vol. 13, No. 3, (March 2001), pp. 520-30.
- Wolf, M., Wolf, U., Choi, J.H., Gupta, R., Safonova, L.P., Paunescu, L.A., Michalos, A., & Gratton, E. (2002). Functional frequency-domain near-infrared spectroscopy detects fast neuronal signal in the motor cortex. *Neuroimage*, Vol. 17, No. 4, (December 2002), pp. 1868-75.
- Wolf, M., Ferrari, M. & Quaresima, V. (2007). Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *Journal of biomedical optics*. Vol. 12, No. 6, (November-December 2007), pp. 062104.
- Wong Riley, M.T. (1989). Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity. *Trends in neurosciences*, Vol. 12, No. 3, pp. (March 1989), pp. 94-101.
- Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y., Chu, K., Xiao, X., Shen, J., Liu, Y., (2012). Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One* 7, e46569.
- Yeterian EH, Pandya DN. Striatal connections of the parietal association cortices in rhesus monkeys (1993). *Journal of Comparative Neurology*; 332:175–197.
- Zabel, T.A. & Chute, D.L. (2002). Educational neuroimaging: a proposed neuropsychological application of near-infrared spectroscopy (nIRS). *The Journal of head trauma rehabilitation*, Vol. 17, No. 5, (October 2002), pp. 477-88.
- Zald DH, Kim SW (1996). Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; 8:249–261.
- Zaramella, P., Freato, F., Amigoni, A., Salvadori, S., Marangoni, P., Suppiej, A., Schiavo, B. & Chiandetti, L. (2001). Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatric research*, Vol.49, No.2, (February 2001), pp. 213-9.
- Zeller, J.B., Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Polak, T., Fallgatter, A.J., (2010). Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 433–441.
- Zhu, Y., Liu, X., Wang, H., Jiang, T., Fang, Y., Hu, H., Wang, G., Wang, X., Liu, Z., Zhang, K., (2010). Reduced prefrontal activation during Tower of London in first-episode schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Lett.* 478, 136–140.

Résumé

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est caractérisé par l'association d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, idées, ou images intrusives générant chez le patient de l'anxiété. Les compulsions correspondent à des comportements répétitifs ayant pour objet de neutraliser l'anxiété générée par les obsessions. La maladie entraîne une altération marquée de la qualité de vie des patients et un coût socio-économique important.

Les modèles récents de physiopathologie du TOC ont montré l'implication du cortex préfrontal dans l'expression symptomatique, cette partie du cortex frontal est superficielle et facilement accessible par la technique d'imagerie fonctionnelle par spectroscopie du proche-infrarouge.

La fNIRS représente une modalité d'imagerie fonctionnelle d'un intérêt particulier pour la psychiatrie, en premier lieu à cause de sa facilité d'application, sa portabilité et sa tolérance. La qualité des mesures fournies par la fNIRS est équivalente en terme de résolution spatiale à l'IRMf classique, mais cette technique est supérieure par rapport à l'IRMf par sa résolution temporelle élevée (10 Hz) et son insensibilité aux artefacts de mouvements.

Dans notre étude nous avons utilisé une tâche visuelle de provocation de symptômes (avec des images standardisées) sur un échantillon de 19 sujets diagnostiqués TOC appariés avec 19 sujets contrôles, ainsi qu'une tâche de contrôle et une tâche de visualisation d'images aversives (anxiogènes) et standardisées.

Les sujets souffrant d'un TOC ont montré une différence significative par rapport aux sujets contrôles durant la tâche de provocation de symptômes (TOC) avec une hyper-oxygénation du cortex préfrontal gauche (aires de Brodmann 9, 10, 45 et 46) et une inhibition de l'oxygénation du cortex préfrontal droit (BA 9, 10, 45, 46). La réponse au niveau du cortex préfrontal gauche était précoce et atteignait rapidement son maximum. Par ailleurs les sujets souffrant de TOC ont montré une augmentation de la réponse subjective (AAS) et hémodynamique à des stimuli aversifs par rapport aux sujets contrôles.

Notre étude est la première à évaluer l'activation du cortex préfrontal chez des sujets TOC, pendant une tâche spécifique de provocation de symptômes par la fNIRS.

Ce protocole d'imagerie par fNIRS pourrait être associé aux techniques de neuromodulation (rTMS, TDCS) afin d'évaluer la réponse au traitement ou être utilisé dans la recherche d'une zone cible et individualisée dans le traitement du TOC.

Mots clés : TOC, trouble obsessionnel compulsif, fNIRS, spectroscopie proche-infrarouge fonctionnelle, provocation de symptômes, cortex préfrontal dorsolatéral, cortex préfrontal antérieur, personnalisation.