



HAL
open science

Capacités d'attention, résistance au stress et potentiels lents cérébraux

Jacques Paty, Alain Brun, Philippe Brenot, Christian Gross, Bernard Claverie, Maxime Gioux, Philippe Deliac

► **To cite this version:**

Jacques Paty, Alain Brun, Philippe Brenot, Christian Gross, Bernard Claverie, et al.. Capacités d'attention, résistance au stress et potentiels lents cérébraux : effets de la carpipramine sur les ondes V.C.N. et P 300. *Psychologie Médicale*, 1980, 12 (11), pp.2373-2387. hal-04527488

HAL Id: hal-04527488

<https://hal.science/hal-04527488>

Submitted on 4 Apr 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Capacités d'attention, résistance au stress et potentiels lents cérébraux Effets de la carpipramine ⁽¹⁾ sur les ondes V.C.N. et P 300

J. PATY*, A. BRUN**, Ph. BRENOT***, Ch. GROSS ****, B. CLAVERIE*****, M. GIOUX*****, Ph. DELIAC***** (Bordeaux)

PSYCHOLOGIE MÉDICALE, 1980, VOLUME 12, NUMÉRO 1, PAGES 2373-2387
REVUE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE DE PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE (A.F.P.B.)

(1) La carpipramine est commercialisée en France sous le nom de PRAZINIL par les Laboratoires SPÉCIA, 16, rue Clisson, 65646 PARIS Cedex 13.

Appartenances :

* Jacques PATY, Neuropsychiatre, Maître en Biologie Humaine, Licencié ès Sciences, Certifié de Linguistique générale. Université de BORDEAUX II, Professeur Agrégé de Médecine Expérimentale, Service d'exploitations fonctionnelles du système nerveux, Hôpital Pellegrin - Tripode, 2 place Amélie Raba Léon, 33076 BORDEAUX Cédex.

** Alain BRUN, Psychologue Clinicien, Attaché des Hôpitaux, Hôpital Pellegrin, C.H.R. de BORDEAUX.

*** Philippe BRENOT, Docteur en Médecine, Psychiatre, Maître ès Sciences, Certifié de Linguistique générale, Attaché des Hôpitaux Service d'Exploration Fonctionnelle du système Nerveux, CHR de Bordeaux).

**** Christian GROSS, D.E.A. d'Informatique, Assistant de Physiologie, Université de BORDEAUX II.

***** Bernard CLAVERIE, Psychophysiologiste, Neuropsychologue, Assistant Laboratoire de Biologie Appliquée, Université de BORDEAUX II.

***** Maxime GIOUX, Docteur en Médecine, D.E.A. de Biologie Humaine, Maîtrise ès Sciences, Assistant des Hôpitaux, Laboratoire de Biologie Appliquée, Université de BORDEAUX !!.-

***** Philippe DELIAC, Docteur en Médecine, Assistant Attaché Laboratoire de Biologie Appliquée, Université de BORDEAUX II.

RÉSUMÉ

Douze sujets volontaires ont été soumis à une expérimentation en double insu pour tester les effets de la carpipramine. L'utilisation de paramètres comportementaux, électrophysiologiques utilisant les potentiels lents cérébraux (ondes P 30 et V.C.N.) et psychométriques autorise les conclusions suivantes :

La carpipramine ne modifie pas la vigilance ni les capacités d'attention aux doses thérapeutiques. Elle entraîne une augmentation d'amplitude de al V.C.N., une « atténuation de l'effet de situation », comme d'autres médicaments anxiolytiques, et un effet particulier sur les situations d'extinction conditionnelle. Les effets propres à la carpipramine s'exercent de façon différente selon les individus et en particulier selon leurs capacités de « résistance au stress ».

MOTS-CLÉS : Stress - Vigilance - Attention - Potentiels lents cérébraux - Psychopharmacologie.

SUMMARY

Double-blind experimentation of carpipramine, in twelve voluntary patients. ERP (event related potentials - P300) and contingent negativite variation and psychometric evaluations are performed to evaluate their clinical state.

With usual therapeutic doses of carpipramine there is no effect upon awareness or attention. There are increased C.N.V. and less situational effects. The main effect of drug is observed in extinction of conditioning. It is assumed that there is a modulation of carpipramine effects according to the individual reaction to stress.

KEY-WORDS : Stress - Awareness - Attention - Slow event related potentials - Psychopharmacology.

En envisageant ici les effets de la carpipramine sur les potentiels lents cérébraux chez l'homme, nous nous proposons d'illustrer un abord méthodologique nouveau pour l'évaluation des médicaments psychotropes.

Les données électrophysiologiques (potentiels lents cérébraux) et les données comportementales (performances) sont proposées comme indicateurs en vue d'apprécier :

— les effets sur la vigilance et les capacités d'attention sélective (protocole de P 300 correspondant à une tâche de détection de signal).

— les effets sur les interférences d'ordre émotionnel (protocole Onde Variation Contingente Négative - VCN - faisant intervenir un conditionnement sensoriel).

Dans notre étude nous avons essayé d'apprécier les effets du médicament sur des facteurs comportementaux, non seulement exogènes liés à la situation expérimentale, mais aussi liés au sujet (capacités de résistance au stress) appréciés par tests psychométriques.

I — Généralités sur les potentiels lents cérébraux

Il existe trois types d'activités électrocorticales que l'on peut étudier chez l'homme de façon non invasive (21).

1 — *L'électroencéphalographie* étudie les rythmes spontanés d'origine corticale. L'analyse quantitative de l'E.E.G. (analyse des fréquences, analyse topographique) apporte des renseignements importants d'ordre prédictif sur l'action des médicaments psychotropes.

2 — *Les activités évoquées* correspondant à la réponse électrocorticale à des stimulations externes. Elles permettent d'étudier les temps successifs allant de la réception et la transmission d'un signal, son identification, et la prise de décision pour y donner une réponse appropriée (14).

La partie précoce des potentiels évoqués dépend uniquement des caractères physiques du stimulus : elle se développe au niveau des zones cérébrales de réception avec une latence allant de quelques ms à 80 ms.

La partie tardive des potentiels évoqués dépend de la vigilance du sujet, du degré d'attention, et de la tâche spécifique qui lui est demandée ; elle se développe au niveau des zones d'association, pariétales notamment.

On appelle « *potentiels émis* » (emitted potentials) ou « *potentiels cognitifs* » (cognitive potentials) des potentiels d'origine endogènes, correspondant à une prise de décision. Ils viennent s'inscrire dans la partie tardive des potentiels évoqués. Par exemple, l'onde P 300, onde à polarité positive dont la latence est d'environ 300 ms, apparaît lorsqu'une tâche de sélection de signal est demandée au sujet (34 - 8). Sa latence correspond au temps de prise de décision : cette onde apparaîtra après une stimulation externe, mais aussi bien lors de détection d'un « manque » au cours d'une séquence de stimulation.

Les potentiels évoqués qu'ils soient d'origine exogène ou purement endogènes sont des activités électrocorticales de faible intensité noyées dans le « bruit de fond » permanent constitué par l'E.E.G. spontané. Pour les identifier, il faut utiliser des systèmes électroniques de traitement de l'information : les techniques de moyennage (« averaging ») sont le plus souvent utilisées : elles permettent d'isoler le potentiel évoqué, contingent dans le temps du stimulus déclencheur, de l'E.E.G. qui n'a aucun rapport temporel fixe avec le stimulus. On étudie alors des potentiels évoqués moyens. Des techniques plus sophistiquées doivent être utilisées pour identifier des potentiels « unitaires », ou lorsqu'il n'existe pas de stimulus déclencheur externe (étude des potentiels purement endogènes).

3 — *Le potentiel de repos cérébral* (PRC ou « DC shift »).

Développé essentiellement dans les régions corticales frontales, il varie selon le niveau d'activation cérébrale : abaissé au cours du sommeil, il s'élève avec la vigilance. Il est difficile à enregistrer en pratique (nécessité d'amplificateurs continus, problèmes de dérive, etc...). Aussi, enregistre-t-on non le potentiel continu cérébral, mais ses variations dans des situations types. On entend par onde Variation Contingente Négative (VCN) une variation du PRC observée au cours d'un conditionnement sensoriel par prise de décision et réponse motrice (35). L'étude de la VCN est relativement aisée en utilisant des amplificateurs à longue constante de temps, et en recourant au moyennage sur un petit nombre de passages (8 à 20).

On entend par « *potentiels lents cérébraux* » aussi bien les variations du potentiel continu cérébral, que les composantes tardives des potentiels évoqués. Les caractères de ces potentiels sont essentiellement en rapport avec la situation d'examen, aussi le terme de « *Potentiels liés aux Événements* » paraît-il assez bien adapté.

L'interprétation de ce type de potentiels en termes psychophysiologiques reste délicate pour plusieurs raisons :

— Les relations entre comportement et potentiels lents cérébraux sont complexes : les variations de l'amplitude de VCN et le niveau de vigilance suivent une courbe en U renversé (30), les relations entre temps de réaction anticipatif et VCN dépendent de la situation expérimentale (25).

— Les potentiels lents cérébraux sont eux-mêmes composites : on a souligné la dualité de la VCN : la portion préimpérative correspondant à la période « d'attente » évolue de façon très différente de celle de la portion post-impérative (21 - 25). La portion préimpérative dépend de la réaction d'orientation, du phénomène de préparation motrice, alors que la portion post-impérative est celle d'une évaluation de l'erreur, et d'un temps de relaxation (12).

La plupart des travaux considère les caractères des ondes cérébrales (morphologie, amplitudes, latences). Mais comme nous ne disposons pas d'un modèle permettant d'interpréter les relations entre VCN et comportement de façon bijective, nous préférons rester à un niveau descriptif, en utilisant les Potentiels Lents Cérébraux comme des *indices comportementaux*.

Les patients sont confrontés à plusieurs situations expérimentales standardisées et nous étudions non pas les paramètres électrophysiologiques séparément mais en dressant des *profils d'adaptation aux situations de test*.

Un étalonnage de cette procédure a été proposé auparavant : il a consisté à apprécier ces facteurs de variation d'origine exogène (stimulations, situation) (21 - 25) et des facteurs d'origine endogène (agents psychopharmacodynamiques, caractères psychométriques individuels) (22 - 23 - 24).

II — Données concernant les potentiels lents et les médicaments psychotropes

— *L'effet Placebo* : ne paraît pas perceptible lors de prise orale de médicament, par contre il est sensible lors d'injection intraveineuse (augmentation d'amplitude de VCN, parfois aspect de négativité post-impérative).

- Les modifications d'amplitude de la VCN semblent dépendre de deux facteurs :
- variations de vigilance,
 - degré de motivation et effort demandé au patient.

L'amplitude préimpérative de la VCN est augmentée avec les drogues stimulantes (antidépresseurs, amphétamines), diminuée avec les drogues sédatives (9 - 15). Toutefois, les études faites chez le sujet sain, non traité préalablement sont rares : elles permettent de mettre en évidence un effet différent selon le type de potentiel étudié : sous morphine, il existe une diminution d'amplitude de la VCN, et une augmentation d'amplitude de la P 300.

Une étude fine permet de retrouver *l'effet biphasique classique* des médicaments psychotropes.

Les effets sur les potentiels lents sont inverses à faible dose et à forte dose : par exemple, à faible dose, les neuroleptiques entraînent une augmentation d'amplitude de la VCN, à forte dose l'action est inverse, ceci paraît être en relation avec le fait qu'à dose infrasédative, un plus grand effort est nécessaire au sujet pour effectuer la même tâche.

De la même façon les anxiolytiques de type benzodiazépines, entraînent une augmentation de l'onde VCN aux doses habituelles, cependant que les hypnotiques dans cette classe de médicaments semblent avoir l'effet inverse.

On a remarqué que les modifications dues aux psychotropes sur la VCN rendent bien compte du type d'action *global ou sélectif* de médicaments qui influencent le comportement. Des médicaments comme les neuroleptiques ou la morphine exercent leur effet modificateur sur la VCN quelle que soit la situation expérimentale. Des médicaments comme les benzodiazépines exercent une action beaucoup plus discrète dépendant des situations : dans un travail antérieur, nous avons signalé un effet *atténuateur de l'effet de situation* (24). Dans un travail similaire, il a été noté que les benzodiazépines diminuaient l'effet *d'habituation* dans des situations de tâches répétitives, et il a été noté que cet effet dépendait de caractères endogènes de types psychométriques (15).

III — Données concernant la carpipramine

La carpipramine est une molécule introduite en thérapeutique depuis plusieurs années. Sa formule chimique associe un noyau tricyclique de type imipramine et une chaîne pipéridino-carbamido-pipéridinique voisine de certains butyrophénones.

Son profil pharmacologique particulier associe une activité neuroleptique et une activité antidépressive.

Sur le plan clinique, ce médicament se présente comme un « neuroleptique de transition dont la propriété origine est la stimulation et la désinhibition » (5 - 6 - 7 - 1 - 2).

Les études d'électroencéphalographie quantitative chez l'homme ont démontré une action activatrice sur le système nerveux central (4). L'expérience clinique semble montrer une absence de troubles secondaires de la vigilance en psychiatrie ambulatoire (25), cependant qu'il ne paraît pas exister de perturbation des performances chez des sportifs de haut niveau (29 - 33).

IV — Conduite de l'expérimentation

Les sujets : notre étude a été effectuée chez 12 sujets (6 hommes et 6 femmes) âgés de 19 à 31 ans, volontaires, rémunérés.

Les sujets étaient présélectionnés selon deux critères :

— absence d'antécédents psychiatriques, contrôle de normalité à l'échelle de WITTENBORN.

— contrôle électrophysiologique : examen de référence en situation standard, de l'onde P 300 (détection de stimulus omis) et VCN (habituation) afin de familiariser les sujets avec le protocole d'enregistrement.

En outre, lors de l'entretien initial, on pratiquait un test de stress « Stroop color word test » du C.P.A.

Le médicament était administré avec une prise quotidienne de 3 gélules soit 150 mg de carpipramine pendant 8 jours selon une procédure de double insu placebo/médicament, en cross over de façon à apprécier « l'effet de prise » (sous-groupe A) chez 6 sujets carpipramine de J₀ à J₈, puis placebo de J₈ à J₁₅ ; chez 6 sujets placebo puis carpipramine (sous-groupe B).

Les examens étaient pratiqués à J₈ et à J₁₅ au moins deux heures après la dernière prise de médicament, avec contrôle urinaire de la prise.

Techniques d'enregistrement :

Le sujet est installé confortablement dans une pièce d'examen insonorisée, climatisée, séparée de la salle d'enregistrement par une vitre d'observation (glace sans tain) reliée par interphone.

Les électrodes collées sont disposées en C_z avec référence oreilles pointées. On enregistre, en même temps, les mouvements oculaires verticaux (œil gauche) et l'électromyogramme de l'avant-bras droit. L'amplification se fait avec une constante de temps de 6 secondes. L'enregistrement magnétique analogique (SCHLUMBERGER MPP 552), permet d'éliminer ultérieurement les séquences artéfactées.

Les stimulations visuelles de 0.3 J, 50 μ s) et auditives (click filtré de 70 et 80 dB, 1 200 Hz) sont délivrées par un multistimulateur programmable (PLURISTIM SYNCHROVAR ALVAR) qui permet, en outre, l'étalonnage et la mesure des temps de réaction avec une précision de 1 ms.

A chaque séance, pendant 45 minutes environ, sont proposées dans l'ordre, les situations de V.C.N. puis de P 300. Le moyennage en temps différé est effectué sur deux moyennes séparés MOPEV de 1 024 pointes, à deux chaînes chacun.

Traitement des résultats :

Les performances (Temps de Réaction - T.R. en protocole V.C.N. ; Taux de Détection - T.D. en protocole P 300), les indices électrophysiologiques (amplitudes largeurs des ondes) obtenus par analyse visuelle et les données brutes du test de STROOP sont soumis à un traitement par ordinateur PLURIMAT S INTERTECHNIQUE : pour effectuer le calcul de diverses variables intermédiaires (effets de situation) et l'analyse statistique aux seuils de 0,05 % et de 0,01 % par tests paramétriques et non paramétriques (coefficients de corrélation, test de WILCOXON, analyse de variance de SNEDECOR) et pour tracer les profils multiparamétriques individuels et moyens.

V – V.C.N. et caractères émotionnels

A) SITUATIONS EXPÉRIMENTALES :

On présente des paires de stimulations comprenant un click sonore (stimulus impératif S_1) et une série d'éclairs (stimulus impératif S_2) que le sujet doit interrompre le plus rapidement possible par action de l'index sur un interrupteur. L'intervalle S_1 - S_2 est de 2 secondes. Chaque paire de stimulation est répétée de façon aléatoire toutes les 20 secondes. Le moyennage est effectué sur 5 secondes, après 10 passages.

5 situations sont successivement proposées, aux examens faits à J_8 et à J_{15} . Elles ne sont pas proposées lors de l'examen de référence à J_0 pour laisser les sujets « neufs ».

a) *Neutre* :

En condition standard, on étudie ici la V.C.N. après habitude de 40 paires de stimulations.

b) *Renforcement* (S_1 - S_2 - TR)

Le temps de réaction est annoncé verbalement au sujet après chaque essai, une seconde après S_2 .

c) *Incertitude* + ($S_1 ?$ - S_2) :

Au cours de séquences standards, sans en prévenir le sujet, on supprime le stimulus S_2 de façon aléatoire, avec une probabilité de 30 %. Les séquences complètes sont moyennées sur 20 essais.

d) *Incertitude* - ($S_1 ?$ - 0) :

Cette situation est proposée, dans le même temps que la précédente. Le moyennage est effectué sur 10 passages dans le cas où manque S_2 , alors que le sujet reste « en attente ». Dans ce cas, bien sûr, il n'y a pas de TR.

e) *Extinction* (S_1 - 0) :

Seul, est proposé le stimulus S_1 , sans que le sujet ait été prévenu de la suppression de S_2 . Le moyennage est effectué sur 10 passages. Dans ce cas, il n'y a pas non plus de T.R. (figure 1).

B) LES PARAMÈTRES D'ANALYSE :

Pour chaque situation, nous avons retenu 7 critères :

– *le temps de réaction.*

– *5 amplitudes de V.C.N.* : elle sont mesurées à partir de la ligne de base (amplitude moyenne E.E.G. calculée pendant les 500 ms précédant S_1). Ce sont les amplitudes maximales dans des créneaux de temps caractéristiques : amplitudes pré-impératives, négativités maximales N_a (entre 300 et 800 ms après S_1) ; N_b (entre 1 300 et 1 800 ms après S_1) ; amplitudes post-impératives, positivités maximales P_a (entre 300 et 800 ms après S_2) ; P_b (entre 1 000 et 1 500 ms après S_2) ; P_c (2 500 ms après S_2).

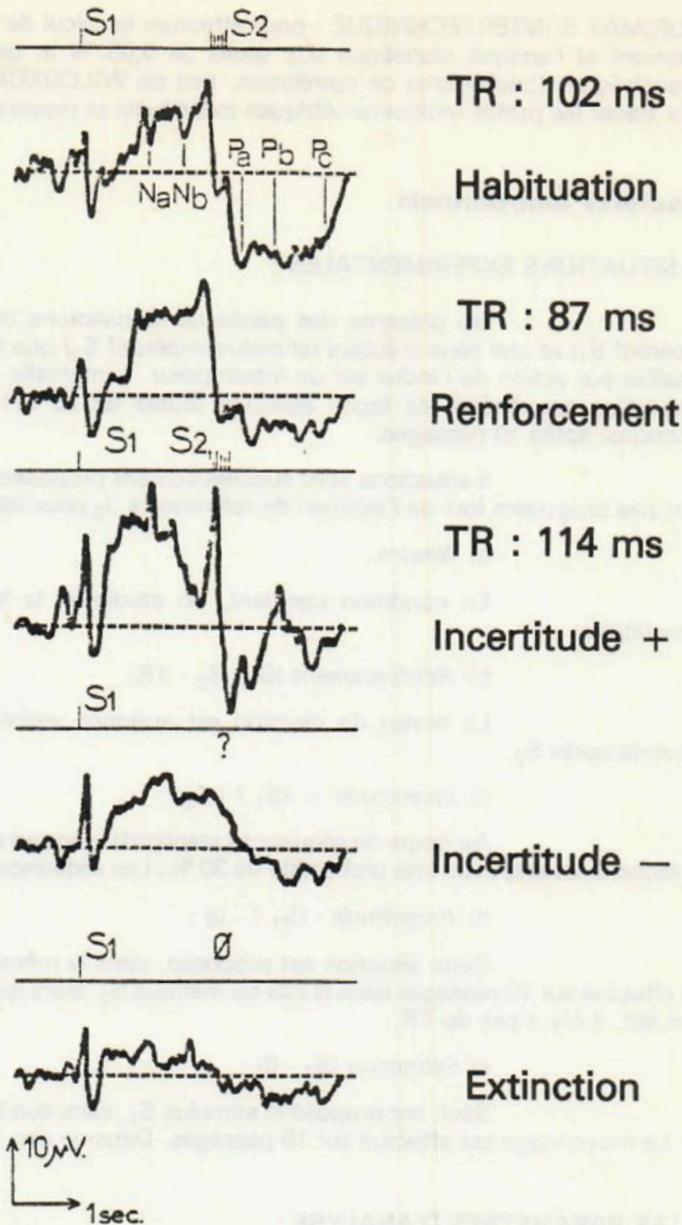
– *l'indice d'effet de situation* : pour chacun des paramètres précédents, il est défini comme le coefficient de variation : rapport de l'écart-type du paramètre à la moyenne dans les 5 situations. par exemple :

$$I_s N_a = \frac{\sigma N_a}{\bar{m} N_a} \quad (\text{situations } \frac{a + b + c + d + e}{5})$$

C) EFFETS DE LA CARPIPRAMINE SUR V.C.N. ET T.R. :

La figure 2 permet une appréciation globale :

– la lecture verticale permet de comparer, pour chaque paramètre, les valeurs sous carpipramine et sous placebo.



PROTOCOLE VCN

figure 1. — **Protocole de V.C.N.** : noter les différences portant sur les différentes composantes de la V.C.N. dans les 5 situations proposées.

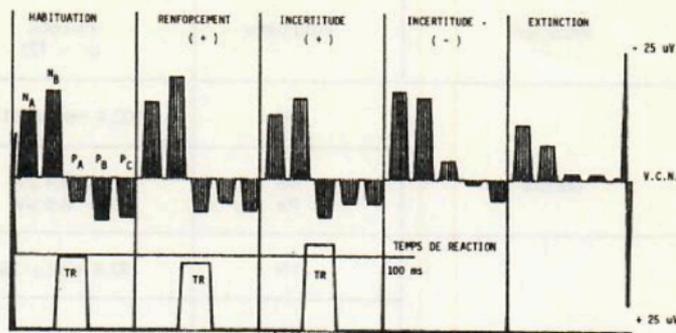
— la lecture horizontale permet d'apprécier les variations des paramètres selon la situation.

1° Performances et amplitude de V.C.N. :

Dans chaque catégorie :

- absence de modification des temps de réaction
- augmentation d'amplitude des amplitudes négatives pré-impératives (+ 30 % environ), mais non significative compte tenu de l'importance des différences individuelles.

PROFIL MULTIPARAMETRIQUE
ONDE VARIATION CONTINGENTE NEGATIVE
CARPIPRAMINE (Moyenne 12 sujets)



PLACEBO (Moyenne 12 sujets)

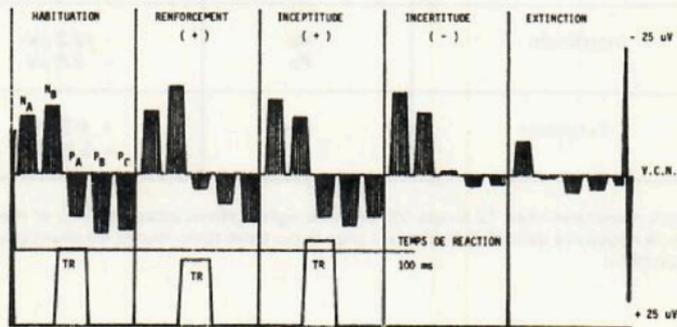


figure 2. — Profils multiparamétriques de la V.C.N. : sous carpipramine, on note une V.C.N. plus ample que sous placebo, les différences les plus significatives concernent la situation d'extinction. La lecture horizontale de chacun des profils rend compte de l'effet de situation et s'atténue sous carpipramine.

— valeurs moins élevées des amplitudes positives post-impératives, mais non significativement différentes.

Les seules *différences significatives* sont observées dans la *situation d'extinction*.

Les valeurs les plus caractéristiques sont indiquées dans le Tableau I.

2° *Effet de situation* :

Il est apprécié par les valeurs de l'indice de variabilité défini précédemment. Les valeurs significativement différentes concernent :

- une atténuation de l'effet de situation sur la portion préimpérative Nb de la V.C.N.
- un accroissement de l'effet de situation au niveau de la portion post-impérative (Pa - Pc) de la V.C.N. (Tableau II).

3° *L'effet de prise* :

Le protocole en cross over nous permet de contrôler dans quelle mesure les différences observées dépendent d'une accoutumance au laboratoire.

La comparaison des sous-groupes A et B ne montre aucune différence aussi bien sous placebo que sous carpipramine. Cela témoigne du fait que notre protocole VCN n'inclue pas significativement d'apprentissage aux conditions expérimentales.

TABLEAU I

Effets de la carpipramine sur les performances (temps de réaction) (T.R.), l'amplitude pré-impérative (Nb) et post-impérative de la V.C.N. (Pa)

Situation	Paramètre	Placebo (n = 12)	Carpipramine (n = 12)	Signification
Neutre	TR	102.4 ms (± 21.5)	97.1 ms (± 15.8)	NS
	Nb Pa	- 13.4 μ V + 8.5 μ V	- 17.4 μ V + 5 μ V	NS NS
Renforcement +	TR	87.4 ms (± 29)	89.6 ms (± 15.6)	NS
	Nb Pa	- 17.4 μ V + 3 μ V	- 20.2 μ V + 6.8 μ V	NS NS
Incertitude +	TR	114.2 ms (± 11.6)	115.4 ms (± 27)	NS
	Nb Pa	- 11.3 μ V - 8.5 μ V	- 16.1 μ V - 7,8 μ V	NS NS
Incertitude -	Nb Pa	- 12.2 μ V + 0.8 μ V	- 16.3 μ V - 3.8 μ V	NS NS
Extinction	Nb Pa	+ 0.5 μ V + 3.25 μ V	- 7 μ V - 1.3 μ V	p < 0.01 p < 0.05

Valeurs moyennes chez 12 sujets (différences significatives entre placebo et médicament selon le test de WILCOXON). Sous carpipramine, la négativité de la V.C.N. devient plus importante dans toutes les situations, mais cette différence n'est significative qu'en situation d'extinction.

TABLEAU II

Effet de situation

PARAMETRE	PLACEBO	CARPIPRAMINE	SIGNIFICATION	
Temps de réaction	0.108	0.111	NS	
AMPLITUDES V.C.N.	Na	0.495	0.334	NS
	Nb	0.805	0.504	p < 0.05
	Pa	2.059	3.737	p < 0.01
	Pb	0.543	0.287	NS
	Pc	1.407	2.365	p < 0.05

Valeurs moyennes de l'indice de variabilité selon les situations d'examen chez 12 sujets, sous placebo et sous carpipramine. Il n'y a pas de différence au niveau des performances (temps de réaction T.R.). Il existe une diminution de l'effet de situation au niveau des composantes pré-impératives de la V.C.N. (amplitudes Na, Nb), et par contre une augmentation de cet effet au niveau des composantes post-impératives (Pa, Pc), ce qui rend compte de la dualité de la V.C.N.

D) CARACTÈRES INDIVIDUELS DE L'ACTION DE LA CARPIPRAMINE :

Il existe d'importantes différences individuelles dans nos résultats. Notre protocole VCN met en jeu des phénomènes de conditionnement, de renforcement et d'adaptation à une situation nouvelle, dont le sujet n'a pas été prévenu lors des instructions initiales (situation d'incertitude). Nous

avons essayé de préciser les relations entre caractères individuels de résistance au stress et effet de la carpipramine de deux façons :

- par analyse statistique,
- par recherche des corrélations entre résultats individuels et performances au test de Stroop.

1° *Mise en évidence des facteurs individuels par analyse statistique :*

Nous avons effectué une analyse de variance à 3 facteurs par le test de SNEDECOR pour apprécier :

- l'effet médicamenteux (placebo/carpipramine) ;
- l'effet individuel ;
- l'effet de situation.

Cette étude a été faite sur les différents paramètres (TR, amplitudes Na, Nb, Pa).

Les facteurs significatifs sont indiqués dans le Tableau III.

TABLEAU III

Caractères individuels de l'effet de la carpipramine

Paramètre	Médicament	Facteur individuel	Facteur situation	Fidélité de la mesure
Na	Placebo	p < 0.01		0.5
	Carpipramine	p < 0.01		0.5
Nn	Placebo	p < 0.05	p < 0.01	0.5
	Carpipramine	p < 0.01	p < 0.01	0.8
Pa	Placebo		p < 0.05	0.2
	Carpipramine	p < 0.01		0.3

Analyse de variance à 3 facteurs (individus, situation, médicament). On a représenté les probabilités significatives et la fidélité de la mesure (Test de SNEDECOR). Les variations de Na sont uniquement liées aux caractères individuels. La carpipramine augmente la variance liée aux sujets (effets différents selon les individus). La variance liée à l'effet de situation est moindre sous carpipramine que sous placebo (atténuation de l'effet de situation).

Nous y remarquons en effet :

- que l'amplitude pré-impérative Na dépend uniquement de facteurs individuels ;
- que l'amplitude pré-impérative Nb dépend davantage de la situation que de facteurs individuels. La carpipramine *atténue ce caractère d'adaptation à la situation, et renforce les différences individuelles ;*

— que l'amplitude post-impérative Pa dépend essentiellement de la situation. La carpipramine *fait disparaître cet effet de situation et fait apparaître des différences individuelles.*

Les données de l'analyse de variance recourent donc celles présentées précédemment et confirment que la *carpipramine atténue l'effet de situation*. Elles montrent en outre que *l'action de la carpipramine s'exerce différemment selon les individus.*

2° *Quels sont les facteurs individuels en cause ?*

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence d'action de la carpipramine, en rapport avec le sexe des sujets.

Par contre, certaines corrélations apparaissent entre les performances au test de stress de Stroop et les paramètres d'étude (T.R. et paramètres électrophysiologiques). Elles sont représentées dans le Tableau IV.

TABLEAU IV
Coefficients de corrélations - Test de STRESS - V.C.N.

Amplitudes		F1		F2		F3	
		Placebo	Carpipramine	Placebo	Carpipramine	Placebo	Carpipramine
Amplitudes	Na	0.084	0.276	0.024 [*]	0.675	0.018	0.369
	Nb	0.773 ^{**}	0.319	0.126	0.143	0.128	0.108
	Pa	0.160	0.347	0.137	0.070	0.240	0.031

F1 = coefficient de rapidité générale au STROOP
F2 = coefficient de rapidité spécifique au STROOP
F3 = coefficient d'interférence au STROOP
^{*} p < 0,05 ^{**} p < 0,01

On note une corrélation significative F1 amplitude Nb sous placebo (p < 0,01), et F2 amplitude Na sous carpipramine (p < 0,05). Cela traduit l'atténuation du facteur individuel pour Nb sous carpipramine et l'exacerbation des facteurs individuels pour Na sous carpipramine.

Nous observons, en effet :

— une corrélation significative (p < 0.01) entre la rapidité générale au Stroop (facteur F₁) et l'amplitude Nb de la V.C.N. Cette corrélation apparaît sous placebo. Elle disparaît sous carpipramine. On peut donc dire que la carpipramine atténue les différences individuelles sur Nb liées au stress.

— une corrélation significative (p < 0.05) entre la rapidité spécifique au Stroop (facteur F₂) et l'amplitude Na de la V.C.N. Cette corrélation n'existe pas sous placebo, elle n'apparaît que sous carpipramine. On peut donc dire que la carpipramine majore les différences individuelles sur Na liées au stress.

— la carpipramine majore les corrélations entre le paramètre Na et l'index d'interférence F₃ au Stroop, mais cette corrélation n'est pas statistiquement significative.

Au total, nous montrons donc que la carpipramine exerce des effets différents selon les individus. Les capacités de résistance au stress appréciables par le Stroop rendent compte de ces différences individuelles. Les différents paramètres de la V.C.N. ont une signification différente sur le plan psychophysologique : les résultats concernant Na Nb Pa et le comportement sont influencés de façon séparée.

E) INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DU PROTOCOLE V.C.N.

Nous constatons un premier fait : la carpipramine n'introduit pas de modification au niveau des temps de réaction sensori-moteurs et n'introduit pas de modification dans les modulations introduites par des situations expérimentales différentes. A ce titre, les efforts de la carpipramine sont bien différents de ceux observés sous d'autres psycholeptiques, du type neuroleptique ou même benzodiazépine qui augmentent les temps de réaction (23, 24). Ces données sont en accord avec des travaux récents montrant l'absence de perturbation de la vigilance et des performances chez des sportifs de haut niveau (29, 33).

Un deuxième fait concerne l'existence de modifications de la V.C.N. sous carpipramine : il s'opère en déplacement vers une négativité plus importante, aussi bien au niveau des composantes pré-impératives (qui deviennent plus négatives), que des composantes post-impératives (qui deviennent moins positives, voire même légèrement négatives). Cela correspond à une modification du potentiel de repos cérébral, lorsque le sujet est mis en situation, vers des valeurs négatives plus importantes, et donc à un degré d'activation plus élevé. Notre observation d'un effet *activateur de la carpipramine* sur le *Système Nerveux Central* rejoint les conclusions d'observations électro-encéphalographiques (4). Il paraît également important de souligner que, dans notre travail, les résultats les plus significatifs concernent la diminution de l'extinction conditionnelle, ce qui peut être mis en parallèle avec l'effet désinhibiteur du médicament (2).

Un troisième point concerne une interprétation en termes de psychophysiologie. On sait que la V.C.N. traduit les éléments de programmation endogène du comportement et permet d'apprécier les capacités d'adaptation du sujet à des situations différentes, c'est-à-dire ses capacités de réponse au stress (21).

Des études expérimentales (3) et cliniques (16) ont montré que le stress entraîne une diminution d'amplitude de la V.C.N., alors que les anxiolytiques entraînent une augmentation d'amplitude (9, 24) de la V.C.N.

Nos résultats sont en faveur d'un *effet atténuateur du stress par la carpipramine*. Il faut, toutefois, tenir compte du caractère composite de la V.C.N. : c'est sur les composantes pré-impératives que se manifeste essentiellement cet effet : diminution de l'effet de situation ; diminution des corrélations Nb/F₁ du Stroop sous carpipramine.

Les modifications de la portion post-impérative ont une signification moins claire : si cette partie de la V.C.N. est davantage affectée dans les maladies mentales (17, 32), ses modifications sont beaucoup plus discrètes chez le sujet normal. Des études de corrélation avec d'autres tests psychométriques (échelle d'anxiété, notamment) pourraient permettre de préciser ce point.

VI — P 300 et capacités d'attention

A) SITUATIONS EXPÉRIMENTALES

Au cours d'une séquence de stimulations sonores, on propose au sujet une tâche de détection d'un signal survenant de façon aléatoire avec une faible probabilité (16 %), selon une table randomisée. Deux types de tâches sont proposés (figure 3) :

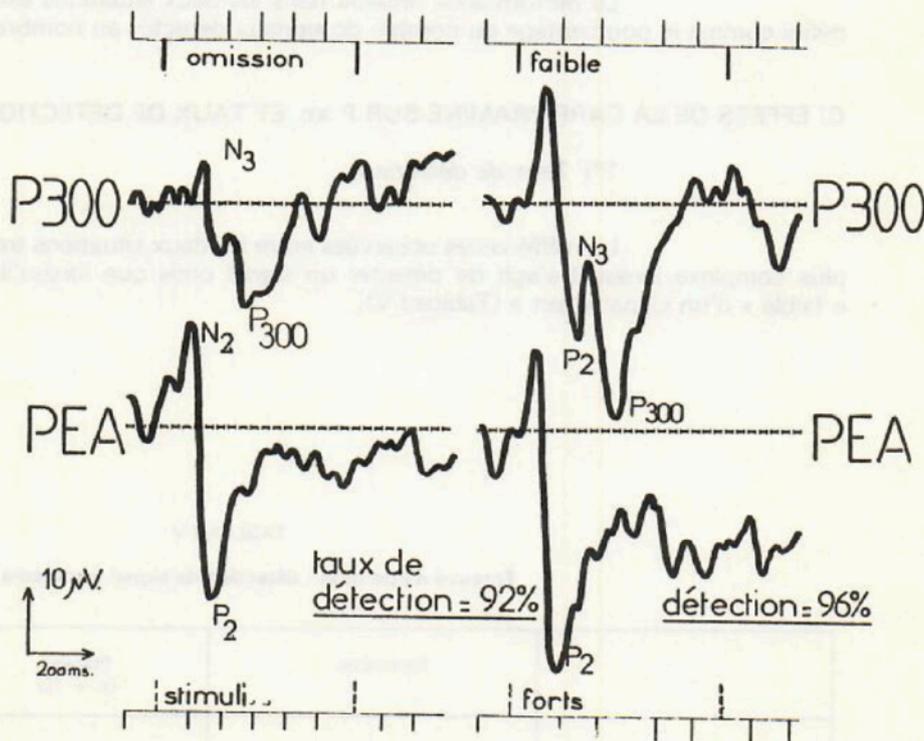


figure 3. — **Protocole de P 300** : à gauche, protocole de détection d'un signal omis par moyennage séparé du potentiel évoqué auditif, et du potentiel correspondant à la détection du signal omis. A droite, discrimination d'un son de 70 Hz survenant de façon rare au cours d'une séquence de stimulation de 80 Hz.

A) discrimination Fort - Faible :

Une série de stimulations sonores (80 dB, 1 200 Hz) est proposée au sujet, avec des intervalles aléatoires entre 1 et 2 secondes. Un stimulus d'intensité différente (70 dB, 1 200 Hz) survient de façon aléatoire avec une probabilité de 16 %. Le sujet doit compter les signaux « faibles ». On effectue

séparément le moyennage des potentiels évoqués aux signaux faibles attendus (sur 25 passages) et aux signaux forts non attendus (sur 200 passages).

b) *détection de signaux omis* :

Au cours d'une séquence de stimulations sonores (70 dB, 1 200 Hz) délivrées régulièrement, avec un intervalle d'environ 1 seconde, certaines stimulations sont omises selon une table randomisée, avec une probabilité de 16 %. Le sujet doit détecter les stimulations « omises ». On effectue un moyennage séparé sur les stimulations et sur les « manques ».

B) PARAMÈTRES D'ANALYSE :

La ligne de base est définie comme la valeur moyenne de l'E.E.G. dans les 500 ms précédant le stimulus (ou le stimulus manquant). On apprécie les amplitudes par rapport à la ligne de base E.E.G. sur les 15 situations « signal » et « non signal », aux temps suivants :

N 100 : négativité maximale 100 ms après le top de synchronisation.

P 200 : positivité maximale 200 ms après le top de synchronisation.

P 300 : positivité maximale 300 ms après le top.

N 400 : négativité maximale 400 ms après le top.

Largeur P 300 : intervalle déterminé sur la ligne de base entre le début et la fin de la positivité encadrant la latence 300.

Nous n'envisageons ici que les données concernant le « signal », c'est-à-dire le signal « faible » en situation (a), et le signal « omis » en situation (b).

La performance retenue dans les deux situations est le « *taux de détection* » (T.D.) défini comme le pourcentage du nombre de signaux détectés au nombre de signes présentés.

C) EFFETS DE LA CARPIPRAMINE SUR P 300 ET TAUX DE DÉTECTION :

1°) *Taux de détection* :

Les différences observées entre les deux situations traduisent la difficulté de la tâche : plus complexe lorsqu'il s'agit de détecter un signal omis que lorsqu'il s'agit de discriminer un signal « faible » d'un signal « fort » (Tableau V).

TABLEAU V

Épreuve d'attention : détection de signal (protocole P 300)

	Paramètre	Placebo (n = 12)	Carpipramine (n = 12)
Détection signal omis	T.D.	80.3 %	85.6 %
	Amplitude P 300 Largeur P 300	7.1 μ V 296 ms	5.5 μ V 257 ms
Discrimination d'intensité	T.D.	96.3 %	99.7 %
	Amplitude P 300 Largeur P 300	3.4 μ V 313 ms	3.6 μ V 319 ms

Valeurs moyennes des performances (taux de détection T.D.) et des paramètres électrophysiologiques (amplitude et largeur de l'onde P 300). On note que la P 300 est plus ample et moins large dans la tâche de détection la plus difficile, en situation de détection de signal omis, avec T.D. plus faible qu'en situation de discrimination d'intensité. Pas d'effet significatif de la carpipramine par rapport au placebo.

VII - Conclusions

Nous proposons une nouvelle méthodologie utilisant les potentiels lents cérébraux pour l'évaluation de médicaments psychotropes, à partir d'une expérimentation en double aveugle sur la carpipramine.

L'onde P 300 en relation avec la détection d'un signal à probabilité faible est proposée comme indice des capacités d'attention.

L'onde V.C.N. obtenue au cours de conditionnement sensori-moteur, est proposée comme indice d'émotivité et d'adaptation au stress induit par différentes situations.

Nous n'avons observé aucune modification du niveau de vigilance et des capacités d'attention imputable à la carpipramine, au niveau des performances (temps de réaction, détection de signal).

La signification des modifications des indices électrophysiologiques de programmation endogène du comportement est discutée : nous observons une augmentation d'amplitude de la V.C.N., une atténuation de « l'effet de situation », et un effet prépondérant dans les situations d'extinction conditionnelle.

Les effets propres à la carpipramine s'exercent de façon différente selon les individus, et en particulier selon leurs capacités de résistance au stress.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ALBY J.M., FERRERI M. — Utilisation de la carpipramine. *Psychol. Médicale*, 1978, **10**, 8 : 1549-1557.
- 2 — BAYLE B.J., BAZAURY J.R. — Essai clinique d'un psychotrope original : la carpipramine. *Psychol. Méd.*, 1979, **11**, 12, 2695-2703.
- 3 — BOYD E.S., BOYD E.H., BROWN L.E. — The M. Wave and C.N.V. in the Squirrel Monkey : generality of cue modality and of Reward. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1980, **49** : 66-80.
- 4 — CAILLE E.J. — Carpipramine et potentialisation par l'éthanol. *Psychol. Méd.*, 1979, **11**, 11 : 2469-2482.
- 5 — DENIKER P., LOO M., ZARIFIAN E. — La carpipramine, un médicament psychotrope particulier entre les neuroleptiques et les antidépresseurs. *Ann. Med. Psychol.*, 1978, **9** : 1069-1081.
- 6 — DENIKER P., LOO M., ZARIFIAN E., VERDEAUX G., GARREAU G. — Un nouveau médicament psychotrope : la carpipramine, composé de transition entre deux classes thérapeutiques. *L'encéphale*, 1977, **3** : 133-148.
- 7 — DENIKER P., POIRIER M.F. — Place de la carpipramine parmi les psychotropes. *L'encéphale*, 1978, **4** : 553-567.
- 8 — DONCHIN E., RITTER W., Mc CALLUM W.C. — Cognitive psychophysiology. The endogenous components of the E.R.P. in Event Related Brain Potential in Man. Callaway, Tueting, Koslow eds, pp. 349-411. 1978, Academic Press (New York).
- 9 — DONGIER M. — Clinical applications of C.N.V. in « Event Related slow potentials of the Brain ». Mc CALLUM W.C. and KNOTT J.R. — Eds. *EEG clin. Neurophysiol.*, 1973, suppl. **33** : 309-315.
- 10 — ESCANDE M., GOLDBERGER M., OULES J. et MOUNIO-PERROT Ch. — Activité clinique et intérêts d'un psychotrope original, « carpipramine/Prazinil ». *C.R. Congrès Psy. et Neurol. de Langue Française, Charleroi*, 1978. 1979, Masson, Paris.
- 11 — FONTAN M., GOUEMAND M., ROELAND P. et GAMBLIN Ph. — La carpipramine comme traitement de l'inhibition. *Lille Médical*, 1979, **24**, 2 : 151-155.
- 12 — GAILLARD A.W.K., ROOK L. — The two components of the C.N.V. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1977, **43**, 4 : 485.
- 13 — GAUTHIERS P., GOTTESMAN CI. — Données complémentaires sur l'influence d'interférences sur la phase post-impérative de V.C.N. *Rev. E.E.G. Neurophysiol. Clin.*, 1976, **5**, 4 : 382-385.
- 14 — HILLYARDS S.A., PICTON T.W., REGAN D. — Sensation, perception and attention : analysis using E.R.P.S. in *Event Related Potentials in Man* ; Callaway, Tueting, Koslow Eds, pp. 223-321. 1978 Academic Press (New York).
- 15 — JANSEN R.H.C., MATTIE M., PLOUIJ VAN GORSEC P.C. and WERRE P.F. — The effects of a depressant and a stimulant drug on the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 1978, **6** : 209-218.
- 16 — KNOTT J.R., IRWIN D.A. — Anxiety, stress and the contingent negative variation. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 1973, **29** : 538-541.
- 17 — LELORD G. — Activités évoquées et leur conditionnement chez l'homme normal et en pathologie mentale. *Colloque INSERM Tours*, 1972, 1973, Masson, Paris.
- 18 — Mc CALLUM W.C. — The contingent negative variation as a cortical sign of attention in man. In Evans and Mulholland Eds. « Attention in Neurophysiology », pp. 40-63. 1969, Butterworths, Lond.
- 19 — Mc INTOSH N.J. — Selective attention in animal discrimination learning. *Psychol. Bull.*, 1965, **64**, 124-150.

- 20 — MASQUIN A., MASQUIN M.O. et AVAKIAN J. — Indications psychiatriques du Prazinil.
Psychol. Med., 1979, 11, 8 : 1757-1763.
- 21 — PATY J., BRENOT Ph., DELIAC Ph., FAURE J.M.A. — Onde variation contingente négative et évaluation du comportement chez l'homme.
L.M.M. Médecine du Sud-Est, 1979, I, XV, 17 : 1539-1550.
- 22 — PATY J., BRENOT Ph., TIGNOL J. et BOURGEOIS M. — Activités évoquées cérébrales (C.N.V. et P.E.) et états de conscience modifiés (relaxation, sophrologie, méd. transcendantale).
Ann. Med. Psychol., 1978, 136, 1 : 143-169.
- 23 — PATY J., GIOUX M., BOULARD G., BRENOT Ph., CLAVERIE B., DELIAC Ph., FAURE J.M.A. — Relation between contingent negative variation and behaviour under psychodrugs in man.
N.A.T.O. - Symposium : Human evoked potentials : Applications and Problems. (LEHMANN D. and CALLAWAY E., Eds.).
Kontzans, p. 465, 26-29 Aug. 1978. Plenum Press, New York.
- 24 — PATY J., TIGNOL J., DELIAC Ph., DAUBECH J.F. et BOURGEOIS M. — Variation contingente négative et psycho-pharmacologie.
Ann. Med. Psychol., 1978, 136, 2 : 316-326.
- 25 — PATY J., CLAVERIE B., BRUN A., GIOUX M., DELIAC Ph., ASSELIN P. et BENSCH Cl. — Interférences émotionnelle et attentive et potentiels lents cérébraux (V.C.N. et P 300).
Revue E.E.G. Neurophysiol., 1979, 9, 4 : 408-417.
- 26 — PILLETTE J. — Approche clinique de la carpipramine en psychiatrie ambulatoire.
Bordeaux Med., 1979, 12, 5 : 1131.
- 27 — REQUIN J. — La signification des indices psychologiques : problèmes posés par la fluctuation du niveau de base.
Bull. Psychol., Paris, 1969, 276, 22 : 596-612.
- 28 — SUTTON S., BRAREN M., ZURIN J. — Evoked potentials correlates of stimulus uncertainly.
Sciences, 1965, 150 : 1187-1188.
- 29 — STREICHER P. — La tolérance d'un neuro-équilibrant : le Prazinil. Étude en double insu des performances du psychisme et du comportement chez l'athlète.
(A paraître).
- 30 — TECCE J.J., SAVIGNONO-BOWMANN J. and COLE J.O. — Drug effects on contingent negative variation and eyeblinks : the distraction arousal hypothesis psychopharmacology : a generation of progress, p. 745-758.
1978, Raven Press, ed. New York.
- 31 — TIMSIT-BERTHIER M. — Les potentiels lents liés aux événements.
Rev. E.E.G. Neurophysiol., 1976, 6, 2 : 181-185.
- 32 — TIMSIT-BERTHIER M. — La variation contingente négative et les maladies mentales.
Acta Psychiat. Belg., 1976, 76 : 521-560.
- 33 — TREDEZ P. — Les scores du tireur d'élite comme preuve du respect de la vigilance.
Étude du Prazini. Revue des Serv. de Santé des Armées de Terre, de Mer et de l'Air 1980, 53 : 9-10.
- 34 — TUETING P. — Event Related Potentials, cognitive Events, and information processing. In OTTO D.A. Eds, Multidisciplinary perspectives in Event Related Brain Potential Research. Proceeding of the IVth International Congress on Event Related Slow potentials of the brain (Epic IV), Hendersonville, North Carolina, April 4-10, 1976.
- 35 — WALTER W.G., ALDRIGGE C.J., COOPER R., Mc CALLUM C. and COHEN J. — L'origine et la signification de l'onde d'expectative.
Rev. Neurol., Paris, 1964, 111 : 257-273.