
REMISSION D'ÉPISODES DEPRESSIFS ET REORGANISATIONS AU SEIN DE LA DYNAMIQUE CÉRÉBRALE

Nitza THOMASSON¹, Laurent PEZARD² et Bernard RENAULT³

¹ *Department of Molecular Biophysics and Physiology
Rush Medical Center, Chicago IL. 60612, USA*

² *Laboratoire des Neurosciences Comportementales,
45, rue des Saints-Pères, F-75006 Paris, France*

³ *Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale
LENA- CNRS- UPR 640, Hôpital de la Salpêtrière,
47, bd de L'hôpital, F-75654 Paris cedex 13, France*

Mél : nthomasson@rushu.rush.edu

Résumé

En envisageant la dépression dans le cadre des "maladies dynamiques", c'est-à-dire des maladies dues à une ou des modification(s) de rythmes physiologiques, nous proposons de vérifier, de façon longitudinale, si l'amélioration clinique de patients déprimés au cours de leur traitement est concomitante de modifications de l'activité électrique cérébrale (i.e. bifurcations). L'évolution de la dynamique électrique cérébrale et celle de l'humeur dépressive ont été étudiées tous les deux jours pendant la durée du traitement en quantifiant (1) le signal électroencéphalographique (EEG) au moyen de méthodes non linéaires et (2) l'état dépressif (notamment l'humeur triste) par des évaluations cliniques. Nos résultats montrent une correspondance entre un état cérébral (EEG) et un état mental (amélioration de l'humeur dépressive). Ils tendent à suggérer que la rémission clinique repose sur des bifurcations au sein de la dynamique cérébrale.

MOTS CLEFS : *Dépression, Maladies dynamiques, EEG, Dynamique non linéaire, Bifurcation.*

Abstract

Considering depressive illness in the framework of "dynamical disease", our aim is to verify if the clinical improvement of depressed patients is associated with nonlinear modifications of brain dynamics characteristics. The evolution of brain electrical activity as well as depressive mood were studied every two days during hospitalization by quantifying (1) electroencephalographic signals (EEG) with nonlinear tools, and (2) depressive mood with clinical evaluations. Results show important correlation between nonlinear EEG changes and mood self-assessment evolution along the treatment. They suggest that clinical improvement could depend on bifurcations in EEG dynamics.

KEY WORDS : *Dépression, Maladies dynamiques, EEG, Dynamique non linéaire, Bifurcation.*

1. Introduction

La théorie des systèmes dynamiques non-linéaires, généralement réservée aux systèmes physiques, s'est étendue à l'étude des systèmes biologiques (Shaffer, 1985 ; Sato, 1994). En effet, bien que ceux-ci ne possèdent pas d'équations propres permettant leur description mathématique, ils présentent des rythmes et des changements de rythmes dont les caractéristiques diffèrent. C'est dans ce contexte que Mackey et Glass, en 1977, ont introduit le terme de "maladie dynamique". La caractéristique de telles pathologies consiste en la modification des propriétés dynamiques du système physiologique (Bélaïr et al., 1995 ; Milton et Black, 1995), c'est-à-dire en l'établissement de nouveaux rythmes biologiques différents de ceux observés dans l'état de santé (Canguilhem, 1966).

Le modèle du syndrome dépressif s'accorde avec cette description. En effet, il y apparaît de nombreuses modifications de rythmes : au niveau comportemental, on note un ralentissement général des activités (Widlöcher, 1983) ; au niveau cognitif, une altération du rythme du discours (Szabadi, 1987) ; enfin, au niveau physiologique, des modifications du rythme circadien (Wehr et al., 1982), du taux de cortisol (Hollister et al., 1980) et de celui de mélatonine (Rubin et al., 1992) ont été observées. Tous ces changements de rythmes invitent ainsi à considérer la dépression comme "une maladie dynamique".

Pour notre part, nous ne nous sommes pas attachés ici au changement d'un rythme physiologique particulier mais à celui, plus général, dont ils dépendent : le "rythme" de l'activité cérébrale globale. Dès lors, les troubles cognitifs et comportementaux, l'humeur triste, les ruminations idéiques (idées fixes sur lesquelles le patient

se focalise), les pensées noires, sont considérés comme le résultat émergent d'une organisation cérébrale différente, et le passage de l'état de santé à celui de dépression comme une modification des caractéristiques de l'activité cérébrale. Toutefois, comme ce passage n'est pas observable expérimentalement, nous avons étudié le décours temporel des modifications de la dynamique cérébrale du passage inverse, c'est-à-dire la transition (*bifurcation*, Bélair et al., 1995) d'une "dynamique cérébrale déprimée" à une autre, correspondant à la rémission de l'épisode dépressif.

Dans cette perspective, l'utilisation des méthodes d'analyse dynamique non-linéaire apparaît prometteuse pour caractériser les signaux EEG (Babloyantz et Destehxe, 1986 ; Rapp et al., 1989). Notamment, dans le domaine de la psychiatrie, elle fait l'objet de nombreuses recherches (Koukou et al., 1993 ; Nandrino et al., 1994 ; Gottschalk et al., 1995 ; Pezard et al., 1996 ; Freeman, 1998 ; Thomasson et Pezard, 1999 ; Thomasson, 1999). Par exemple, Nandrino et al. ont montré que des patients présentant un premier épisode de dépression majeure retrouvent, après amélioration clinique, des caractéristiques EEG non-linéaires semblables à celles de sujets contrôles. Au contraire, des patients présentant un n-ième épisode de dépression conservent, après amélioration clinique, des caractéristiques différentes (Nandrino et al., 1994). Par ailleurs, l'utilisation de méthodes dynamiques non-linéaires a également permis de montrer que le recours à une thérapie au lithium pour stabiliser des patients bipolaires, modifiait la dynamique cérébrale ainsi que l'organisation de la réponse sensori-motrice (Thomasson et al., en révision). Précisément, des patients bipolaires, stabilisés par une thérapie au lithium, présentent des caractéristiques EEG non-linéaires différentes de celles de patients stabilisés non traités, dont la dynamique cérébrale est comparable à celle de sujets contrôles.

Dans la présente étude, nous rapportons les modifications associées à la transition entre un état déprimé et un autre, correspondant à la rémission de l'épisode de dépression. Par un recueil d'indices clinique (cotation à l'échelle d'humeur) et électrophysiologique (calcul de la complexité de la dynamique cérébrale) tous les deux jours, nous avons étudié la correspondance entre un état mental et un état cérébral, ainsi que l'existence d'une "route" neuronale vers la rémission de l'épisode dépressif. Enfin, nous avons cherché si l'apparition d'une bifurcation dans la dynamique cérébrale pouvait être concomitante de l'amélioration clinique. Une version détaillée et approfondie de cette étude a été publiée (Thomasson et al., 2000).

2. Matériel et Méthodes

Trois patients ont été sélectionnés selon les critères du DSM-IV (APA, 1994) pour un épisode de dépression majeure. Ils ont été suivis tous les deux jours, pendant toute la durée de leur séjour à l'hôpital. Deux d'entre eux étaient traités par pharmacothérapie (Mme G. et Mlle S.) et le dernier par électro-stimulation cérébrale, ou ESC (Mme R.). Après avoir donné leur consentement éclairé,

les patients ont été soumis tous les deux jours à des sessions expérimentales consistant en une auto-évaluation de l'humeur dépressive (échelle BfS' de von Zersen, Guelfi, 1993) doublée d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG). Nous avons ainsi obtenu un total de 10 séances pour Mme G., 7 pour Mlle S. et 7 pour Mme R., chacune étant définie par une double caractéristique clinique et électrophysiologique.

D'autre part, l'intensité globale de l'état déprimé (HAMD-21, Guelfi, 1993) ainsi que ses dimensions spécifiques telles que le ralentissement psychomoteur (ERD, Widlöcher, 1983) ou l'anxiété (COVI, Guelfi, 1993), ont été évaluées à l'arrivée et au départ des patients.

L'enregistrement EEG a été réalisé en condition de repos, les yeux fermés, au moyen de 31 électrodes équidistribuées sur le scalp. La fréquence d'échantillonnage était de 1kHz, la bande passante inférieure de 0,08Hz et celle supérieure de 100Hz.

Pour chacun des enregistrements EEG chez chacun des patients, 10 fenêtres de 8 secondes sans artefact ont été sélectionnées. La complexité de la dynamique cérébrale, c'est-à-dire la qualité de la prédiction du signal dans le temps, a été quantifiée avec une méthode non linéaire (Pezard et al., 1994) basée sur un enregistrement multi-voies et sur une méthode de prédiction locale non linéaire (en chacune des électrodes). Cette méthode caractérise la dynamique spatio-temporelle de l'activité cérébrale en calculant l'entropie globale du signal EEG, ou en représentant des cartes d'entropie locale calculée en chacune des électrodes (Pezard et al., 1996). Cet indice, qu'il soit global ou local, quantifie la perte de la capacité de prédiction du signal EEG ; son augmentation correspond à un signal moins prédictible donc à une dynamique plus complexe.

Pour s'assurer de la présence de processus non-linéaires dans nos données EEG, nous avons statistiquement testé la validité des mesures d'entropie en les comparant à celles obtenues sur des données aléatoires (Pritchard et Theiler, 1995). Ces données aléatoires, dites données de remplacement, sont générées à partir des données réelles par destruction du spectre de phase, mais conservent leurs propriétés statistiques. On rejette l'hypothèse nulle selon laquelle le signal EEG est un bruit linéairement corrélé quand l'entropie calculée sur les données de remplacement est significativement supérieure à celle calculée sur les données réelles (intervalle de confiance de 0,025 % au test unilatéral).

Enfin, dans le but de caractériser les changements neuronaux globaux impliqués dans la rémission de l'épisode dépressif, nous avons eu recours à une décomposition en composantes principales (Eckart et Young, 1939). Cette analyse (ACP) a été réalisée sur l'ensemble des données, composé des mesures d'entropies locales obtenues en chacune des 31 électrodes d'enregistrement. Cette méthode sert à extraire et séparer les principales architectures d'une configuration spatio-temporelle donnée. Les composantes principales obtenues sont caractérisées par des poids et leurs scores correspondants. Pour chaque composante,

nous construisons ensuite la charpente de la dynamique EEG qu'elle représente, en projetant ses scores sur le scalp.

3. Résultats

Cette étude longitudinale fournit deux niveaux de résultats (des résultats cliniques et électrophysiologiques) et permet leur mise en correspondance.

Au niveau clinique, l'échelle globale de dépression et les échelles cotant les dimensions de ralentissement et d'anxiété démontrent une diminution d'environ 50% entre les scores d'arrivée et ceux de départ, fournissant ainsi le critère de rémission de l'épisode dépressif pour chacun des patients (Table 1). De plus, l'évaluation de l'humeur dépressive tous les deux jours pendant la totalité du séjour à l'hôpital renseigne sur ses variations au cours du traitement (Fig.1). Entre l'arrivée et le départ de l'hôpital, une tendance globale vers une atténuation de l'humeur dépressive est observée. Toutefois, dans le cas de Mme G., par exemple, nous n'observons pas une stricte diminution des scores réalisés à l'échelle d'auto-évaluation jour après jour. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'une auto-évaluation de l'humeur dépend de la subjectivité et de la suggestivité du patient au moment où il la réalise. Notamment, le score du 18ème jour pourrait retranscrire le mécontentement ressenti par Mme G., après sa querelle avec le médecin soignant.

Tableau 1 — Rémission clinique de l'épisode dépressif (Thomasson et al., 2000). Scores obtenus à l'échelle de dépression globale (HAMD-21), à l'échelle de ralentissement psychomoteur (ERD) et à l'échelle d'anxiété (COVI) à l'arrivée et au départ de chaque patient.

		HAMD	ERD	COVI
	Mme G	25	8	22
Arrivée	Mlle S.	21	12	4
	Mme R.	20	25	4
Départ	Mme G	11	3	18
	Mlle S.	10	5	2
	Mme R.	9	15	2

Au niveau électrophysiologique, la présence de non linéarité dans nos signaux EEG est vérifiée dans 25% des segments étudiés, ce qui est bien supérieur aux 2,5% de rejet qui devrait être observé si l'hypothèse nulle d'un bruit linéairement corrélé était vraie. Ces résultats justifient ainsi le recours à des méthodes non-linéaires pour quantifier le signal EEG. D'autre part, les mesures d'entropie globale calculées sur l'ensemble des signaux décroissent globalement au cours du traitement (pentes des droites de régression : Mme G. : -1,0 ; Mlle S. : -1,2 ; Mme R. : -6.1), indiquant que l'amélioration clinique se

traduit, de façon générale, par une diminution de la complexité cérébrale. En effet, un important score à l'échelle d'auto-évaluation correspond à un niveau d'entropie plus élevé (figure 1).

Enfin, la corrélation entre le niveau clinique (humeur dépressive) et le niveau électrophysiologique (complexité de la dynamique cérébrale) a été estimée par un coefficient de corrélation issu d'un test non paramétrique basé sur des simulations de Monte Carlo (Lebart et al., 1982). Ce coefficient de corrélation est statistiquement plus puissant que le coefficient de Spearman plus communément employé. Ainsi, alors que les valeurs des corrélations entre les scores réalisés à l'échelle d'évaluation de l'humeur et les valeurs d'entropie étaient de 0,72 pour Mme G., 0,92 pour Mlle S. et 0,91 pour Mme R., elles restent importantes et significatives avec les simulations de Monte Carlo (voir tableau 2 et figure 1). En outre, l'ACP fournit deux composantes principales qui expliquent 39.8% de la variance pour Mme G., 48.2% pour Mlle S. et 72.0% pour Mme R. Toutefois, seule la première composante principale corrèle de façon significative avec les scores réalisés à l'échelle d'humeur (voir Table 2).

Tableau 2— Correspondance entre l'état clinique et l'état cérébral (Thomasson et al., 2000). Corrélations observées pour les patients (Mme G., Mlle S. et Mme R.) entre les scores réalisés à l'échelle d'humeur et les indices électrophysiologiques (entropie globale et scores du premier composant de l'ACP). ρ : coefficient de corrélation ; P : probabilité de rejet de l'hypothèse d'indépendance des séries de données clinique et électrophysiologique.

	Entropie Globale		Scores 1ère CP	
	ρ	P	ρ	P
Mme G	0,65	0,036	0,64	0,028
Mlle S.	0,91	0,004	0,83	0,016
Mme R.	0,92	0,002	0,90	0,007

Pour étudier la possible existence d'une "route" neuronale sous-tendant la rémission de l'épisode dépressif, nous avons construit, à partir des scores de la première composante (la seule présentant une corrélation avec l'auto-évaluation de l'humeur dépressive), pour chaque jour d'enregistrement, une configuration spatio-temporelle de la dynamique cérébrale. Cette construction longitudinale révèle la co-variation entre des configurations de complexité et l'humeur dépressive. En d'autres termes, les configurations obtenues pour des scores proches à l'échelle d'auto-évaluation de l'humeur dépressive, sont similaires. Enfin, un changement brutal dans le niveau de complexité de la dynamique cérébrale, particulièrement remarquable dans le cas de Mme R. entre les jours 4 et 7, s'accompagne d'une chute dans les scores de l'humeur (i.e. une amélioration, voir figure 1). Un tel changement dans le niveau de complexité suggère

l'existence d'une bifurcation au sein de la dynamique cérébrale (Haken, 1987 ; Thomasson et al., 2000). Ce phénomène apparaît drastique et stable dans le cas de Mme R., traitée par ESC. Ceci pourrait refléter le mode d'action de cette thérapie. Cependant, un phénomène de bifurcation pourrait avoir lieu de manière plus fine et moins stable chez les deux autres patients traités par

4. Discussion et Conclusion

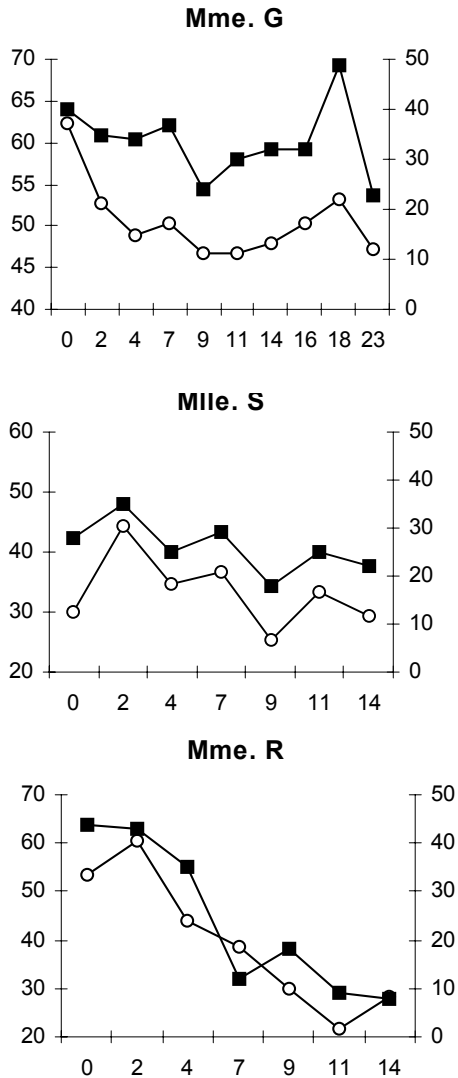
Ces résultats sont préliminaires, ils devront être reproduits lors de nouvelles études longitudinales de patients déprimés. Toutefois, tout en étant conscients du petit groupe de patients étudiés, nous émettons des hypothèses quant à l'interprétation de l'originalité des observations.

Ainsi, les résultats suggèrent que l'action thérapeutique (pharmacothérapie ou électro-stimulation cérébrale) entraîne une perte de complexité au sein de la dynamique cérébrale chez des patients déprimés. Cette réorganisation au sein de l'activité électrique cérébrale serait l'expression commune d'une amélioration comportementale, psychologique et cognitive, indépendante du traitement choisi. En effet, les deux modes de traitements envisagés ici, concourent tous deux à une diminution globale de la complexité. Cependant, les bifurcations induites par une pharmacothérapie seraient moins brusques et moins stables dans le temps que celles qui auraient lieu lors d'une ESC (Thomasson, 1999).

La corrélation observée entre l'entropie globale et les scores réalisés à l'échelle d'humeur chez tous les patients suggère une association entre un état cérébral et un état mental. Elle invite à penser que l'humeur dépressive est un phénomène émergent des interactions globales de l'activité cérébrale. Dans ce sens, les déficits cognitifs et comportementaux observés dans la dépression pourraient être les conséquences de modifications dans l'activité cérébrale dues à l'humeur dépressive (Thomasson et al., 2000). Enfin, la présence de bifurcations au sein de la dynamique cérébrale concomitantes de l'amélioration de l'humeur conforterait l'idée de l'existence d'une "route" neuronale vers la rémission clinique, qui pourrait s'effectuer par une cascade de bifurcations.

D'un point de vue plus général, ces premiers résultats pourraient relancer la question du débat trait/état dans la dépression. En effet, les processus de bifurcations observés en association avec des modifications de l'état clinique du patient amènent à favoriser l'hypothèse de l'état : la dynamique cérébrale n'apparaît pas comme un trait constant de la pathologie mais plutôt comme étant la caractéristique d'un état particulier. Ainsi, l'amélioration clinique pourrait correspondre à la transition d'une dynamique cérébrale "déprimée" vers une autre nouvelle (Thomasson et al., 1998). En outre, quelle que soit sa nature, cette nouvelle dynamique cérébrale serait engendrée par une cascade de bifurcations au sein de l'activité neuronale, qui elles-mêmes seraient dépendantes de l'amélioration de l'humeur dépressive (Thomasson et al., 2000).

Le cadre conceptuel des systèmes dynamiques fournit de nouvelles perspectives au champ de la psychiatrie qu'il est fécond d'explorer (Freeman, 1998). Par exemple, l'utilisation d'indices non-linéaires pourrait contribuer à l'amélioration des nosographies psychiatriques ainsi qu'à l'ajustement des traitements.



pharmacopée.

Figure 1 — Co-variation entre humeur dépressive et électrophysiologie (Thomasson et al., 2000).

Variations longitudinales des mesures d'entropie globale et des scores à l'échelle d'humeur pour chaque patient (Mme. G., Mlle. S. et Mme. R.). L'évolution de l'entropie globale (complexité de la dynamique cérébrale) est représentée avec des cercles blancs dont l'échelle correspond à l'axe des ordonnées gauche. La modulation de l'humeur dépressive est représentée avec des carrés noirs dont l'échelle correspond à l'axe des ordonnées de droite. Les jours d'enregistrement durant le traitement hospitalier sont données en abscisses.

Dans cette perspective, bien que ces résultats soient préliminaires, ils n'en restent pas moins encourageants.

Références bibliographiques

- [APA, 1994] APA, (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (DSM IV, 4eme ed.), American Psychiatric Association, Washington DC.
- [Babloyantz et Destexhe 1986] Babloyantz A. et Destexhe A. (1986). Low dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 83 : 3513-3517.
- [Bélaïr, 1995] Bélaïr J., Glass L., an der Heiden U. , Milton J. (1995). Dynamical disease : Mathematical analysis of human illness, *Chaos* 5, 1-215.
- [Canguilhem, 1966] Canguilhem G. (1966). *Le normal et le pathologique*, Paris, Presses Universitaires de France.
- [Eckart et Young, 1939] Eckart C. et Young G. (1939). A principal axis transformation for non-hermitian matrices. *Bull. Amer. Math. Assoc.*, 45, 118-121.
- [Freeman, 1992] Freeman W.J. (1992). Chaos in Psychiatry. *Biological Psychiatry*, 31, 1079-1081.
- [Gottschalk et al., 1995] Gottschalk A., Bauer M.S. Whybrow P.C. (1995). Evidence of chaotic mood variation in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52 (11), 947-959.
- [Guelfi, 1993] Guelfi J.D. (1993). Psychopathologie générale, Dépression, Anxiété et Anxio-dépression, Tome I. In : *Evaluation Clinique Standardisée en Psychiatrie*. Edition Médicales Pierre Fabre, Boulogne.
- [Haken, 1987] Haken, H. (1987). *Advanced Synergetics*. Springer Verlag, Heidelberg.
- [Hollister et al., 1980] Hollister L.E., Davis K.L., Davis B.M. (1980). Hormones in the treatment of psychiatric disorders. In Kreiger and Huges (Eds.), *Neuro-endocrinology*, Sunderland MA, Sinauer, 167-175.
- [Koukou et al., 1993] Koukou M., Lehmann D., Wackerman J., Dvorák I., Henggeler B. (1993). Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biological Psychiatry* 33: 397-407.
- [Lebart et al., 1982] Lebart L., Morineau A., Fénelon J.P. (1982). *Traitement des données statistiques*. Bordas, Paris.
- [Mackey et Glass, 1977] Mackey M.C. et Glass L. (1977). Oscillation and chaos in physiological controlled systems, *Science*, 197, 287-289.
- [Milton et Black, 1995] Milton J.G. et Black D. (1995). Dynamic diseases in neurology and psychiatry. *Chaos* 5:8-13.
- [Nandrino et al., 1994] Nandrino J-L., Pezard L., Martinerie, J., El Massioui, F., Renault B., Jouvent R., Allilaire J-F., Widlöcher D. (1994). Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *NeuroReport* 5: 528-530.
- [Pezard et al., 1994] Pezard L., Martinerie J., Breton F., Bourzeix J-C., Renault B. (1994). Nonlinear forecasting measurements of multichannel EEG dynamics, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 383-391.
- [Pezard et al., 1996] Pezard L., Martinerie J., Müller-Gerking J., Varela F.J., Renault B. (1996). Entropy Quantification of human brain spatio-temporal dynamics, *Physica D*, 96, 344-354.
- [Prichard et Theiler, 1994] Prichard D. et Theiler J. (1994). Generating surrogate data for times series with several simultaneous measured variables, *Phys. Rev. Lett.*, 73, 951-954.
- [Rapp et al., 1989] Rapp P.E., Bashore T.R., Martinerie J.M., Albano A.M., Zimmerman I.D., Mees A.I. (1989). Dynamics of brain electrical activity, *Brain Topography*, 2: 99-118.
- [Rockstroh et al., 1997] Rockstroh B., Watzl H., Kowalik Z.J., Cohen R., Sterr A., Muller M., Elbert, T. (1997). Dynamical aspects of the EEG in different psychopathological states in an interview situation: a pilot study. *Schizophrenia Research*, 28(1): 77-85.
- [Rubin et al., 1992] Rubin R.T., Heist K.E., McGeoy S.S., Hanada K., Lesser I.M. (1992). Neuroendocrine aspect of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects, *Archives of General Psychiatry*, 49, 558-567.
- [Sato, 1994] Sato S. (1994). Analyses of non-linear systems and their application to biology: a review. *Front. Med Biol Eng*, 6(1): 1-35.
- [Schaffer, 1985] Schaffer W.M. (1985). Can nonlinear dynamics elucidate mechanisms in ecology and epidemiology? *IMA J Math Appl Med Biol*, 2(4), 221-252.
- [Szabadi et Bradshaw, 1983] Szabadi E. et Bradshaw C.M. (1983). Speech pause in time : behavioural correlate of mood, *American Journal of Psychiatry*, 129, 592-597.
- [Thomasson et al., 1998] Thomasson N., Nandrino J-L., Pezard L. (1998). La dynamique cérébrale du sujet déprimé. *L'Encéphale* numéro spécial, La psychopathologie peut-elle être cognitive? 154-157.
- [Thomasson et Pezard, 1999] Thomasson N., Pezard L. (1999). Dynamical systems and depression: A framework to theoretical perspectives. *Acta Biotheoretica*, 47(3): 209-218.
- [Thomasson, 1999] Thomasson N. (1999). *Approche dynamique non-linéaire de l'activité électrique cérébrale dans les troubles de l'humeur*. Thèse de Sciences Cognives, EHES, Paris.
- [Thomasson et al., 2000] Thomasson, N., Pezard, L., Allilaire, J-F., Renault, B., Martinerie, J. (2000). Nonlinear EEG changes associated with clinical improvement in depressed patients. *Nonlinear Dynamics in Psychology and Life Science*, 4(3): 203-217.
- [Thomasson et al., en révision] Thomasson, N., Pezard, L., Morand, P., Jouvent, R., Renault, B., Martinerie, J. Effects of lithium therapy on brain dynamics and behavior in manic-depressive illness. *European Journal of Psychiatry*, en révision.
- [Wehr et al., 1982] Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Wirz-Justice, A., Craig, C., Breitmeier, J. (1982). 48-Hour-sleep-wake cycles in manic-depressive illness : naturalistic observations and sleep deprivation experiment, *Archives of General Psychiatry*, 39, 559-565.
- [Widlöcher, 1983] Widlöcher D., (1983). *Le ralentissement dépressif*. PUF : Paris. 7-18.

Les auteurs

Nitza Thomasson est Docteur en Sciences Cognitives. Elle est actuellement en post-doctorat à Rush Medical Center, Chicago, USA et mène des recherches sur l'épilepsie.

Laurent Pezard est Maître de Conférences à l'Université de Paris V.

Bernard Renault est directeur du Laboratoire de Neurosciences Cognitives et d'Imagerie Cérébrale à Paris.