THESE de DOCTORAT de L'UNIVERSITE PARIS 6

Spécialité : NEUROSCIENCES COGNITIVES

Présentée par Claire LANDMANN

pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Paris 6

LE CORTEX PREFRONTAL ET LA DOPAMINE STRIATALE DANS L'APPRENTISSAGE GUIDE PAR LA RECOMPENSE.

Conception et étude d'une tâche cognitive d'exploration par essais et erreurs en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et en tomographie par émission de positons avec le 11C-raclopride.

Thèse effectuée sous la direction du Pr. Stanislas DEHAENE

et la codirection du Dr. Sabina PAPPATA

dans l'unité INSERM 562, SHFJ/CEA/DRM/DSV

Soutenue le 26 juin 2007 devant le jury composé de :

Dr. Jean-Claude Dreher	Rapporteur
Pr. Eric Salmon	Rapporteur
Dr. Etienne Koechlin	Examinateur
Pr. Laurent Cohen	Examinateur

Remerciements

Le volet de psychophysique et d'IRMf de ce travail s'est déroulé sous la direction de Stanislas Dehaene, que je tiens à remercier pour son encadrement scientifique, son enthousiasme communicatif et son soutien. J'ai énormément appris, et pris beaucoup de plaisir à travailler au sein de son équipe. Je tiens également à remercier Sabina Pappata, qui a encadré le volet de TEP de ma thèse, pour son encadrement scientifique, sa rigueur et sa disponibilité.

Je remercie également :

Jean-Claude Dreher, Eric Salmon, Etienne Koechlin et Laurent Cohen qui me font l'honneur et le plaisir de participer au jury de ma thèse,

Sébastien Mériaux et Marie-Claude Grégoire pour leur importante contribution au développement des outils d'analyse et au traitement des données de TEP,
Antoinette Jobert pour son aide dans les différentes étapes de traitement des images,

Mariano Sigman pour son aide à tous les niveaux, son soutien précieux, son ouverture d'esprit, …
Christophe Pallier, pour sa grande disponibilité et son aide au « domptage » de toutes espèces de programmes informatiques,
Andreas Kleinschmidt pour ses conseils et sa lecture attentive de l'article d'IRMf,
Avec eux, les autres membres de l'équipe pour l'environnement gai et stimulant qu'ils ont créé, en particulier Teodora Gliga, Véronique Izard, Claire Sergent, et Philippe Pinel, ainsi que Ghislaine Dehaene-Lambertz, Ed Hubbard, Manuella Piazza, Fabien Vinckier, Antoine Del Cul, Marco Buiatti, Laurent Cohen, Lionel Naccache, Jérôme Sackur, Joachim Forget, Anne-Dominique Devauchelle, Marie-Hélène Baju,

Denis Rivière, Alexis Roche, Yann Cointepas, Philippe Ciuciu, Arnaud Cachia, Edouard Duchesnay, Renaud Maroy, et tous les membres de l'Unité de neuroimagerie anatomo-fonctionnelle (UNAF) pour le développement d'outils de visualisation et d'analyse des images, et pour leur aide et leur disponibilité,
Michel Bottlaender et Dimitri Roumenov qui ont réalisé l'examen médical des sujets de TEP ; les infirmiers, et les membres du Groupe d'acquisition et de traitement de l'image (GATI), en particulier Laurence Laurier, Sandrine Bourgeois, Patrick Bodilis, et Vincent Brulon, qui ont rendu très agréables les heures d'acquisition des images de TEP,

Les membres du Groupe de radiochimie et radio-pharmacie (GRR), en particulier Yann Bramouille, Françoise Hinnen et Frédéric Dollé, pour la production du ^{11}C-raclopride,
Rozenn Rougetet et Frédérique Napoléone (« l'équipe informatique du SHFJ »), pour leur aide et leur gentillesse,

Emmanuel Procyk, de l'Institut Cellule Souche et Cerveau (INSERM U846), et Bruno Dubois, de la Fédération de Neurologie et de l'unité de Neuro-Anatomie Fonctionnelle du Comportement et de ses Troubles (INSERM U610), pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse – mais n'ayant pu finalement venir à la date retenue,

Annie Sansonetti à l'Ecole Doctorale « 3C » pour son aide administrative,

Mes parents, et Serge et Sigi, pour leur soutien,
Mes amis « coaches », en particulier Robin, Teea, Gilles, et Pascal.

Enfin, je salue les membres des associations des étudiants en sciences cognitives, en particulier de l'association Cognivence (Ile-de-France), dont j'ai eu le plaisir de partager les projets et les aspirations pendant trois ans.

A mes parents, Serge, et Sigi

A Mariano

Résumé

Les modèles du contrôle exécutif et du cortex préfrontal accordent une place grandissante au signal de récompense dans la prise de décision. La dopamine pourrait jouer un rôle clé en signalant l'écart entre la récompense reçue et celle qui était prédite (erreur de prédiction de la récompense). Nous avons combiné les méthodes de psychophysique, d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), et de tomographie par émission de positons (TEP) avec un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3 (^{11}C-raclopride) afin d'étudier chez l'homme les mécanismes de l'apprentissage d'une séquence motrice guidé par la récompense. L'IRMf nous a permis d'analyser en détail la dynamique de cet effort mental, impliquant un réseau préfrontal, pariétal et striatal distribué qui s'activait rapidement durant les périodes de recherche de séquences par essais et erreurs et s'effondrait durant les périodes suivantes de répétition routinière. Cet effondrement pouvait être conduit par un processus de déduction élémentaire préalable à la réception de la récompense (auto-évaluation). De plus, certaines sous-régions de ce réseau étaient particulièrement engagées dans le traitement de paramètres statistiques de la récompense (l'erreur de prédiction et la quantité d'information).

Parallèlement, nous avons développé une méthode récente d'évaluation dynamique de la libération de dopamine *in vivo* en TEP, et avons montré que la libération de dopamine augmentait bilatéralement au sein du striatum ventral et du noyau caudé durant la tâche de recherche. Afin de valider ces observations et d'évaluer la sensibilité de cette méthode, nous avons mis en œuvre un paradigme TEP standard (mesure du « binding potential » du raclopride). Celui-ci nous a en outre permis de mesurer une corrélation entre la libération de dopamine dans le striatum ventral droit et les valeurs comportementales des sujets. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'un rôle de la dopamine striatale dans l'apprentissage guidé par la récompense chez l'homme.

Pour la première fois à notre connaissance, l'emploi combiné de l'IRMf et du marquage des récepteurs dopaminergiques en TEP nous a ainsi permis de considérer à la fois la dynamique de l'activation cérébrale et la « neurochimie cognitive » dans une situation d'effort mental et d'apprentissage guidés par la récompense.

Mots Clés

cortex préfrontal, dopamine, contrôle exécutif, auto-évaluation, erreur de prédiction de la récompense, psychophysique, IRMf, TEP, ^{11}C-raclopride

PREFRONTAL CORTEX AND STRIATAL DOPAMINE IN REINFORCEMENT LEARNING.

Design and study of a cognitive exploration task guided by reward with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography with ^{11}C-raclopride.

Summary

Models of executive control and prefrontal cortex give a growing importance to reward signals in decision-making. Dopamine could play a key role in signalling the difference between obtained and expected reward (reward prediction error). We combined psychophysics, functional magnetic resonance imaging (fMRI), and positron emission tomography (PET) with a dopaminergic D_2/D_3 receptor antagonist (^{11}C-raclopride) in order to study the neural bases of reinforcement learning of a motor sequence in human. fMRI allowed us to track the dynamics of this mental effort, which implied a large bilateral prefrontal, parietal and striatal network that activated suddenly during trial and error learning periods and collapsed during ensuing routinized repetition periods. This collapse could be driven by an elementary deduction process that predated the actual reception of reward (auto-evaluation). Moreover, some regions of that network were particularly engaged in processing statistical parameters of reward (the reward prediction error and the quantity of information).

At the same time, we developed a recent method of dynamical evaluation of dopamine release in vivo using PET. We showed that dopamine release increased bilaterally in ventral striatum and caudate nucleus during periods of trial and error search of motor sequences. In order to validate these observations and to evaluate the sensitivity of that method, we employed a standard PET paradigm (measure of raclopride binding potential).This paradigm also allowed us to measure a correlation between dopamine release in the right ventral striatum and subjects' behavioural values. These results are in line with the hypothesis of a role of the striatal dopamine in reinforcement learning in humans.

Thus, for the first time, the combination of fRMI and of dopaminergic receptors labelling with PET allowed us to shed light on both the dynamics of cerebral activation and the "cognitive neurochemistry" involved in a mental effort and reinforcement learning situation.

Key words

prefrontal cortex, dopamine, executive control, auto-evaluation, reward prediction error, psychophysics, fMRI, PET, ^{11}C-raclopride, human

Table des matières

Introduction……...13
Première partie
LE CONTROLE COGNITIF ET LA RECOMPENSE 15

I. Mobiliser ses ressources :……...15
le contrôle exécutif et le cortex préfrontal…….15
I. 1. Le cortex préfrontal 15
Anatomie et connections
Les fonctions du cortex préfrontal
I. 2 L'effort conscient : modèles du contrôle exécutif 20
I. 2.1 Les précurseurs 20
I. 2.2 Les modèles actuels 23
I. 2.2.1 Le Soar de Newell & Simon (1972, 1987) 23
I. 2.2.2 Le modèle de Norman et Shallice (1980) : différents niveaux de contrôle attentionnel 25
Observations empiriques
Imagerie cérébrale
I. 2.2.3 Fuster (1980, 1997) : l'ordonnancement temporel des opérations cognitives ... 30
I. 2.2.4 Goldman-Rakic (1987, 1995): des mémoires de travail « domaine spécifique »32
Kimberg & Farah (1993) : des mémoires de travail multiples au contrôle de l'action. 33
I. 2.2.5 Grafman (1989) : taille et niveau d'intégration des unités de représentation 34
I. 2.2.6 Koechlin (2003) : le modèle en cascade 38
Modèle du contrôle cognitif
Corrélats cérébraux : IRMf
Discussion
I. 2.2.7 Dehaene et Changeux (1998, 2000) : l'espace de travail global 44
Modèle de l'espace de travail
Simulations
Discussion
I. 2.2.8 Miller et Cohen (2001) : l'activation guidée 50
Une implémentation élémentaire
Discussion
Conclusion : les défis des modèles actuels du contrôle exécutif et du cortex préfrontal 57

II. L'apprentissage et la récompense : rôle de la dopamine……...59
II. 1. Anatomie neurochimique et physiologie de la dopamine 60
Les circuits de la dopamine
Les projections de la dopamine dans le striatum
Les projections de la dopamine dans le cortex préfrontal
Les récepteurs de la dopamine
Conclusion
II. 2. Fonctions de la dopamine 65
II. 2.1. Rôle de la dopamine dans la motricité 65
Les mouvements simples
Les mouvements séquentiels
Quelles fonctions ?
II. 2.2. Rôle de la dopamine dans la récompense et l'apprentissage 68
Réponses cérébrales à la récompense
Anticipation de la récompense et apprentissage

Etudes chez l'animal
Etudes chez l'homme
Conclusion : rôles de la dopamine dans l'apprentissage
II. 2.3. Les autres fonctions de la dopamine au sein du striatum 80
Rôle de la dopamine dans les processus attentionnels
Rôle de la dopamine dans la prise de décision
II. 2.4. Rôle de la dopamine au sein du cortex préfrontal : la mémoire de travail 82
II.3. Conclusions 88

III. Objectifs de ce travail de thèse…… …… ……..90
Corrélats préfrontaux et sous-corticaux du contrôle exécutif et du traitement de la récompense: Etude en IRMf
Rôle de la dopamine au sein du striatum dans le guidage de l'action par la récompense: Etude en TEP

Deuxième partie
ETUDES EXPERIMENTALES 95

I. Conception de la tâche……95
Modèle de résolution de la tâche 96

II. Etude en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle……99
Méthodologie IRMf 99
Dynamique de l'activité préfrontale et cingulaire durant une tâche de récompense et de déduction logique. 100
Résumé 100
Introduction 100
Matériel et méthodes 102
Résultats 105
Données comportementales 105
Résultats en IRMf : différences entre recherche et routine 109
Activité cérébrale durant la découverte par hasard et par la déduction logique 112
Traitement du feed-back au cours des périodes de recherche 115
Conclusions 117

III. Etude en Tomographie par Emission de Positons……119
Résumé 119
Introduction 120
L'imagerie cérébrale par TEP de la libération de dopamine 122
Principe général d'acquisition des images en TEP
Mesure des variations de la concentration synaptique de dopamine endogène : principe de la compétition et méthodes
Différentes méthodes
Etude en double examen : la mesure du « binding potential »
Etude en simple examen
Expérience 1 : étude en simple examen 128
Matériel et méthodes 128
Sujets 128
Paradigme expérimental 128
Simulations 129
Effets de la libération de dopamine

Effets de la variation du débit sanguin cérébral
Acquisition des images TEP 133
Analyses des données 133
Construction du modèle 134
Analyses statistiques 137
Résultats 139
Données comportementales 139
Résultats en TEP 140
Analyse des 90 minutes 140
Effets de la libération de dopamine
Effets du débit sanguin cérébral
Comparaison des effets de la libération de dopamine et du débit sanguin cérébral
Analyse des 60 minutes 148
Effets de la libération de dopamine
Effets du débit sanguin cérébral
Synthèse des résultats de l'étude en simple examen 156
Conclusions de l'étude TEP en simple examen 162
Expérience 2 : étude en double examen 163
Objectifs 163
Matériel et méthodes 164
Résultats 168
Données comportementales
Valeurs de BP dans les conditions de recherche et de routine
Corrélations avec les performances comportementales
Conclusions de l'étude TEP en double examen 172
Comparaison des deux études réalisées en TEP 174

Troisième partie
DISCUSSION ET PERSPECTIVES 175

Résultats obtenus en IRMf 176
Dynamique de l'activation cérébrale durant la recherche et la routine
Extraction de différents signaux de l'environnement

Résultats obtenus en TEP 181
Expérience en simple examen
Expérience en double examen
Apports des analyses de corrélations
Effet global de la tâche dans les deux paradigmes : considérations méthodologiques

SYNTHESE & CONCLUSION
Relations entre les deux approches :
vers une neurochimie cognitive. 191

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 196

Introduction

En enrichissant leurs répertoires comportementaux au fil de l'évolution, les primates, et l'homme en particulier, ont diminué leur dépendance vis-à-vis de l'environnement. De la fuite face au danger et la recherche de nourriture, dont sont capables les animaux pourvus d'un système nerveux contenant « à peine » une centaine de milliers de neurones, à la communication verbale et à la résolution de problèmes par l'être humain – grâce à ses quelques cent milliards de neurones –, l'évolution nerveuse et comportementale a permis davantage d'alternatives et donc de flexibilité. Lorsqu'augmentent les possibilités d'action, la sélection et l'établissement de priorités deviennent décisives. Un tel développement du répertoire d'actions implique ainsi non seulement l'augmentation des capacités attentionnelles et de coordination, mais aussi d'évaluation et de prise de décision. Choisir et planifier nos actions pour atteindre un but, les ajuster en tenant compte des éventuels changements de l'environnement, et maintenir ces informations jusqu'à la réalisation de l'objectif : autant de processus qui constituent le « contrôle exécutif » ou « cognitif ».
Cette capacité de contrôle de l'action nécessite l'intégration de plusieurs signaux, tels que les informations du monde extérieur, les représentions pertinentes pour l'action en cours et l'état somatique.

La récompense constitue un signal d'entrée particulièrement important pour le guidage de l'action. Relativement simple sur le plan conceptuel, les bases physiologiques de son traitement sont en partie élucidées – à l'inverse de la notion de contrôle exécutif qui admet plusieurs définitions et dont les mécanismes demeurent mal connus. Il est ainsi possible d'étudier l'influence de ce paramètre sur les processus de plus « haut niveau » du contrôle exécutif.

Ce travail de thèse s'est donné pour objectif de mieux comprendre les bases cérébrales du contrôle exécutif et du traitement de la récompense chez l'homme, et leur interaction, grâce aux apports de la psychophysique et de l'imagerie cérébrale. Ce manuscrit comporte quatre chapitres :

Le **premier chapitre** décrit les bases physiologiques du contrôle exécutif et des mécanismes de récompense. Le contrôle exécutif semble dépendre particulièrement du cortex préfrontal, situé dans la partie antérieure du lobe frontal. Nous aborderons dans la première section de ce chapitre introductif certains modèles qui ont été proposés pour rendre compte de son organisation fonctionnelle et de son rôle dans le contrôle exécutif. Dans une perspective historique, notre choix s'est porté sur certains travaux qui nous paraissent fondateurs ou représentatifs d'un courant conceptuel. (Le lecteur souhaitant prendre la mesure de ce vaste domaine de recherche, qui intègre

les apports de nombreuses disciplines et dans des thématiques reliées telles que l'attention ou la mémoire, se rapportera par exemple aux revues proposées par (Van Der Linden *et al.*, 1999), (Wood et Grafman, 2003), ou (Beer *et al.*, 2004)).

La deuxième section de l'introduction aborde les mécanismes de traitement de la récompense. Le système de transmission dopaminergique semble jouer un rôle clé dans le traitement de ce signal essentiel à l'adaptation du comportement. Au-delà de la récompense immédiate, objective, le comportement serait guidé par des mécanismes d'anticipation de la récompense. La dopamine libérée au niveau sous-cortical coderait un tel signal d'anticipation, qui faciliterait l'apprentissage et la sélection de l'action. Ce neurotransmetteur interviendrait ainsi également dans la prise de décision, et dans la stabilisation en mémoire de travail. Après avoir décrit les bases cérébrales du système, nous passerons en revue ces différentes fonctions de la dopamine.

Comment l'information extraite de l'environnement, et en particulier la récompense, est-elle utilisée par le cerveau pour permettre l'apprentissage et le contrôle de l'action ? Quelle est la dynamique d'activation du réseau ainsi mis en jeu en fonction de la nécessité de contrôler le comportement? Nous avons capturé certains aspects de ces questions à travers la mise en œuvre d'une tâche d'apprentissage moteur guidé par la récompense, étudiée chez l'homme grâce à deux techniques d'imagerie cérébrale et décrite dans la troisième section de l'introduction. Nos objectifs y sont ensuite exposés, en relation avec les données de la littérature.

Le **deuxième chapitre** décrit la première expérience, menée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), qui nous a permis d'étudier en particulier les aspects dynamiques de l'activation cérébrale (reflétée par le débit sanguin cérébral), en relation avec des processus d'évaluation interne et de traitement de la récompense. Une discussion des résultats obtenus clôt le chapitre.

Le **troisième chapitre** présente les expériences menées en tomographie par émission de positons (TEP) afin de détecter *in vivo* des variations de la libération de dopamine endogène chez l'homme. Ces études comportaient un volet de développement méthodologique qui sera également décrit et discuté.

Enfin, nous présentons dans le **quatrième chapitre** une synthèse et une discussion des résultats obtenus avec les deux méthodes, et de l'éclairage qu'elles peuvent offrir sur les mécanismes de contrôle exécutif guidés par la récompense chez l'homme. Les perspectives et questions ouvertes tant sur le plan de la compréhension des fonctions cognitives normales et pathologiques que sur le plan méthodologique sont discutées.

Première partie

LE CONTROLE COGNITIF ET LA RECOMPENSE

I. Mobiliser ses ressources : le contrôle exécutif et le cortex préfrontal

I. 1. Le cortex préfrontal

Anatomie et connections

Situé à l'avant du lobe frontal, soit à l'avant des régions motrices et prémotrices (cf. figure I.1), le cortex préfrontal se caractérise par un développement tardif tant sur le plan phylogénétique, puisqu'il atteint sa taille relative maximale chez les primates, qu'ontogénétique. Sa myélinisation se poursuit en effet durant les premières années de vie de l'enfant et sa maturation dendritique et synaptique n'atteignent un niveau stable qu'à l'adolescence (Fuster, 1989 ; Fuster, 2002).



Figure I.1. Le cortex préfrontal chez l'homme. (Image issue de Gunturkun, 2005).

Cette région établit d'importantes connections réciproques avec des régions sous-corticales (diencéphale, mésencéphale et système limbique) ainsi qu'avec de nombreuses aires corticales sensorielles associatives (principalement somatiques, auditives et visuelles) (Fuster, 1989). Les différentes aires du cortex préfrontal sont en outre richement interconnectées. Cette importante

innervation suggère que le cortex préfrontal constitue le cortex associatif du lobe frontal (voir figure I.2).

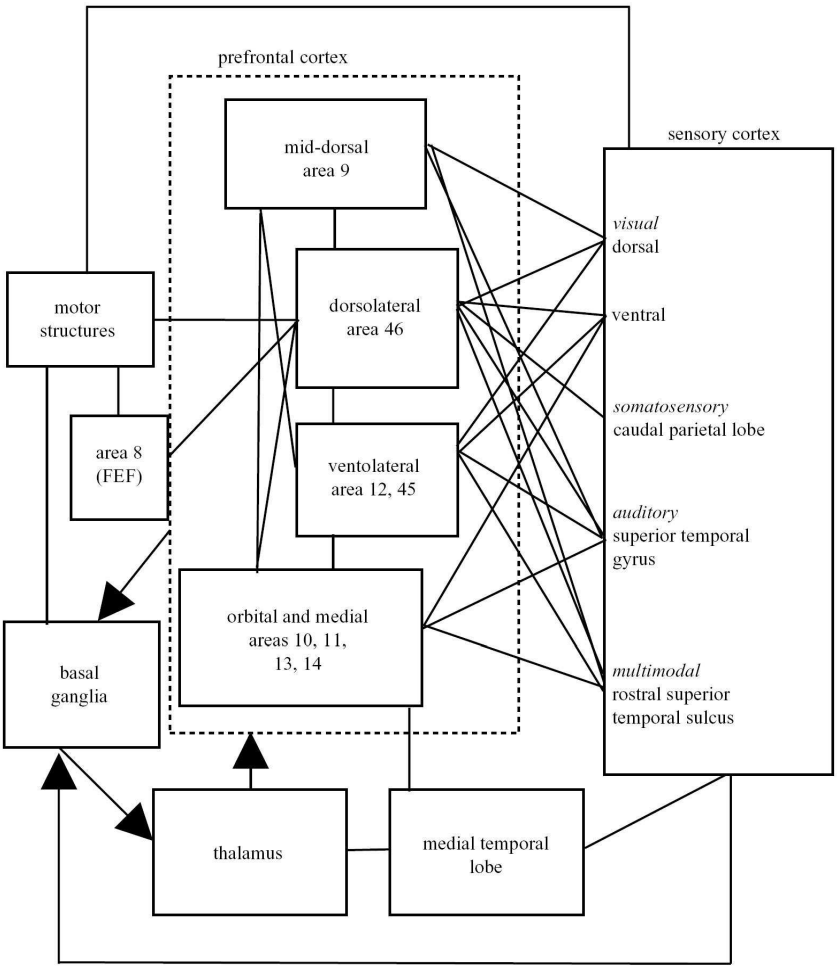


Figure I.2. Les connections du cortex préfrontal. Diagramme schématique des connections extrinsèques et intrinsèques du cortex préfrontal. La plupart des connections sont réciproques; les exceptions sont notées par les flèches (d'après Miller et Cohen, 2001).

Plusieurs circuits (ou « boucles ») relient le cortex frontal aux ganglions de la base et au thalamus. Ils constituent le principal réseau impliqué dans l'activité motrice et le comportement chez l'humain. Dans le modèle proposé par Alexander *et al*. (résumé par la figure I.3), cinq circuits frontaux-subcorticaux parallèles prennent leur origine dans des régions distinctes du cortex frontal et projettent vers des régions striatales spécifiques de manière topographique (Alexander *et al.*, 1990). Leur ségrégation serait maintenue à travers les ganglions de la base et le thalamus, bien qu'ils échangent des informations à différents niveaux de la hiérarchie (Haber, 2003). Chaque circuit projetterait à nouveau vers la portion du cortex frontal dont il est originaire via le thalamus, formant ainsi une boucle « fermée » (Alexander *et al.*, 1990 ; Tekin et Cummings, 2002)**.**

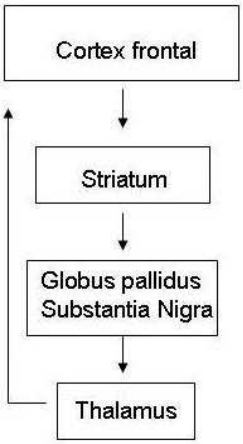


Figure I.3. Structure générale des circuits fronto-subcorticaux. Schéma général proposé par Alexander (Adapté d'après Alexander *et al.*, 1990).

Ces circuits seraient divisés en deux circuits « moteurs », prenant leur origine dans l'aire motrice supplémentaire et l'aire oculomotrice (ou *frontal eye field)* et trois circuits « complexes » (c'est-à-dire, cognitifs ou comportementaux), rattachés au cortex préfrontal latéral/dorsolatéral, à la région orbitofrontale ou inférieure, et au cortex cingulaire antérieur ou préfrontal médial (voir figure I.4).

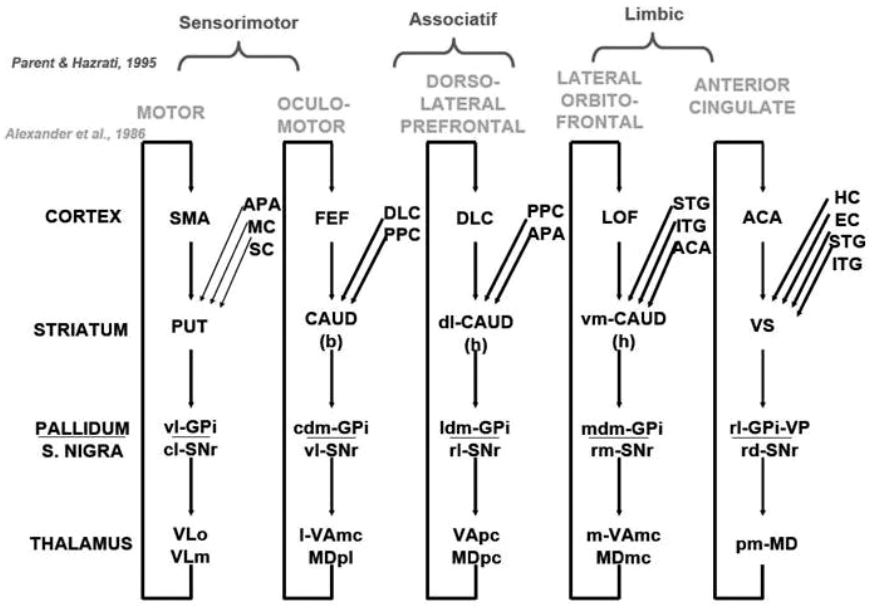


Figure I.4. Les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux. Signification des abréviations: ACA : cortex cingulaire antérieur ; APA : aire prémotrice arquée ; CAUD : noyau caudé (b) corps, (h) tête ; DLC : cortex préfrontal dorsolatéral ; EC : cortex entorhinal ; FEF : aire oculomotrice frontale ; GPi : segment interne du globus pallidus ; HC : cortex hippocampal ; ITG : gyrus temporal inférieur ; LOF : cortex orbitofrontal latéral ; MC : cortex moteur ; MDpl : medialis dorsalis pars paralamellaris ; MDmc : medialis dorsalis pars magnocellularis; MDpc : medialis dorsalis pars

parvocellularis ; PPC : cortex pariétal postérieur ; PUT : putamen ; SC : cortex somatosensoriel ; SMA : aire motrice supplémentaire ; SNr : substance noire pars reticulata ; STG : superior temporal gyrus ; VAmc : ventralis anterior pars magnocellularis ; VApc : ventralis anterior pars parvocellularis ; VLm : ventralis lateralis pars mediatis ; VLo : ventralis lateralis pars oralis ; VP : pallidum ventral ; VS : striatum ventral ; cl- : caudolatéral ; cdm : caudal dorsomedial ; dl- : dorsolatéral ; l- : latéral ; ldm- : latéral dorsomedial ; m- : médial ; mdm- : médial dorsomédial ; pm- : postéromédial ; rd- rostrodorsal ; rl- : rostrolatéral ; rm- : rostromédial ; vm- : ventromédial ; vl- ventrolatéral (figure adaptée d'après Alexander *et al.*, 1986, et Parent & Hazrati, 1995, issue du site internet de l'institut des sciences cognitives http://www.isc.cnrs.fr/).

Les fonctions du cortex préfrontal

Associées à ces données anatomiques, les études d'imagerie cérébrale et de neuropsychologie chez l'homme et d'électrophysiologie chez le singe convergent sur un point au moins : la très grande variété des fonctions cognitives impliquant le cortex préfrontal. Des activations intéressant les mêmes sous-régions apparaissent communément dans les travaux d'imagerie cérébrale portant notamment sur la perception, le choix de la réponse, la récupération en mémoire, la résolution de problèmes ou encore le traitement du langage (activations dont le recouvrement est souligné par la méta-analyse réalisée par Duncan et Owen, 2000).

De même, les enregistrements d'électrophysiologie chez le singe mesurent des réponses des neurones préfrontaux aux informations sensorielles, motrices, de récompense, aux délais, et à d'autres évènements saillants, ou pertinents pour la tâche en cours (voir par exemple les revues de Fuster, 1997 ; Miller et Cohen, 2001). C'est ce caractère de pertinence pour la tâche exécutée qui semble le mieux décrire les activités neuronales ainsi enregistrées (cette idée ayant inspiré le modèle proposé par Duncan, 2001, voir ci-dessous). On observe ainsi des neurones qui maintiennent leur réponse à un stimulus en dépit de l'interférence exercée par d'autres stimuli (Sakai *et al.*, 2002), ou répondent spécifiquement à certaines associations apprises (par exemple, entre un son et une couleur, Fuster *et al.*, 2000), à la règle à appliquer (par exemple, répondre lorsque deux items sont identiques ou lorsqu'ils sont différents, Asaad *et al.*, 2000; Wallis *et al.*, 2001), ou encore au niveau de progression dans une séquence comportementale (Procyk *et al.*, 2000).

Comme l'illustre la variété des « théories du cortex préfrontal » décrites plus loin dans cette introduction, les avancées sur le plan technique n'ont pas mis fin aux débats portant sur la spécialisation fonctionnelle des différentes sous-régions du cortex préfrontal. De grandes lignes de séparation fonctionnelle peuvent cependant être tracées à travers cette région : on distingue classiquement trois régions préfrontales principales, qui seraient liées à des fonctions cognitives et

comportementales spécifiques (voir figure I.5) (Masterman et Cummings, 1997 ; Tekin et Cummings, 2002).

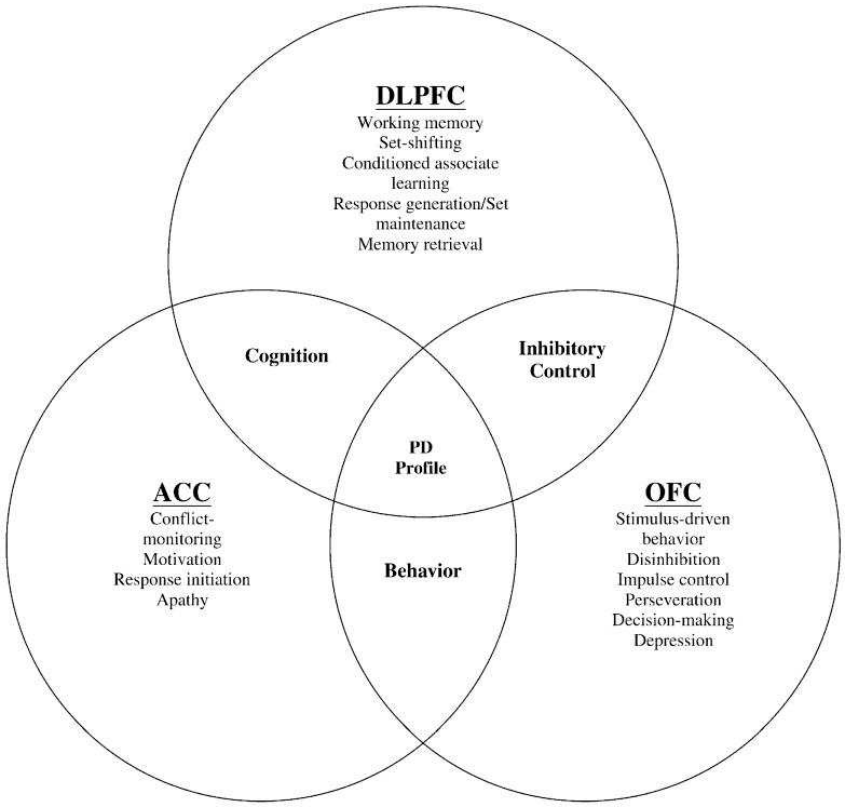


Figure I.5. Relations fonctionnelles cognitives et comportementales entre les circuits fronto-striataux (d'après Zgaljardic *et al.*, 2003).

Le cortex cingulaire antérieur (aires de Brodmann 24, 25 et 32) serait ainsi impliqué dans le contrôle des fonctions autonomes, l'initiation de la réponse, l'intention, l'inhibition, le traitement du conflit ou de l'erreur, et l'allocation des ressources cognitives (Bush *et al.*, 2000 ; Holroyd et Coles, 2002 ; Botvinick *et al.*, 2004).

Le cortex orbitofrontal (aires de Brodmann 12 et 13) jouerait un rôle dans les fonctions nécessitant un contrôle frontal du système limbique telles que l'inhibition, le codage de la valeur motivationnelle d'un objet ou d'un stimulus, la prise de décisions et le contrôle de l'action basés sur la récompense, le contrôle de l'impulsion et des interférences, l'humeur, et la personnalité/le comportement social (Bechara *et al.*, 2000; Rolls, 2000).

Enfin, le cortex préfrontal latéral et en particulier dorsolatéral (aires de Brodmann 9 et 46) a été associé aux fonctions mises en jeu dans le contrôle exécutif telles que le changement de l'ensemble de représentations ou de règles en cours (*set-shifting*), la résolution de problèmes complexes, la récupération de souvenirs en mémoire à long terme, les stratégies d'organisation, et la mémoire de travail (Goldman-Rakic, 1987 ; Fuster, 2001 ; Watanabe *et al.*, 2005).

Selon certains auteurs, cette région se serait développée à partir des régions motrices (situées dans la partie postérieure du lobe frontal), et serait apparue plus tardivement au cours de l'évolution des espèces que le cortex préfrontal ventral et médial (Banyas, 1999; Fuster, 2002).

Enfin, le cortex préfrontal partage avec les autres régions corticales un grand nombre de neurotransmetteurs et neuromodulateurs. On y trouve notamment des projections des systèmes noradrénergique, sérotoninergique (5-HT), dopaminergique, et cholinergique (ACh) ; il contient également du GABA, du glutamate, et des neuropeptides. Contrairement aux autres systèmes de neurotransmission, le système cortical dopaminergique intéresse principalement le lobe frontal, en particulier le cortex moteur et, dans une moindre mesure, le cortex préfrontal (Fuster, 1989). Des déficits de ce système seraient impliqués dans la schizophrénie et, via les noyaux gris centraux, dans la maladie de Parkinson et l'addiction aux drogues (voir section I.2) (Volkow *et al.*, 1996 ; Di Chiara, 1999).

Le cortex préfrontal serait donc engagé dans des fonctions cognitives aussi diverses que l'inhibition d'une réponse dominante, l'estimation de la durée, le maintien de l'attention, l'anticipation, la recherche en mémoire, le traitement de la récompense et de la punition, le développement et l'exécution d'un plan, le raisonnement, la prise de décision, l'attribution des ressources cognitives, le traitement de séquences d'évènements, l'adaptation à de nouvelles situations, le guidage du comportement et de la fluence, la conceptualisation. Les indices d'une organisation topographique et d'une certaine complémentarité de ces fonctions ont cependant motivé l'élaboration de modèles visant à unifier le fonctionnement du cortex préfrontal, en relation avec le contrôle exécutif. Le prochain chapitre décrit ces approches théoriques, qui s'inscrivent dans l'histoire des sciences cognitives.

I. 2 L'effort conscient : modèles du contrôle exécutif

I. 2.1 Les précurseurs

L'importance du lobe frontal dans des fonctions cognitives « de haut niveau » telles que la cognition sociale, la personnalité, le raisonnement, la planification et le contrôle exécutif est reconnue depuis bientôt 150 ans, grâce aux travaux de Harlow -travaux devenus célèbres et qui constituent l'un des prémices de la neuropsychologie. Son étude du patient Phineas Gage, rescapé d'un dramatique accident du travail, a en effet mis en relation la lésion préfrontale et le profond

changement de personnalité qui s'en est suivi –changement marqué par le mépris des conventions sociales, une humeur changeante, la difficulté à prendre des décisions dans les domaines social et personnel, et l'incapacité à s'engager dans une tâche exigeant une planification de l'action (Harlow, 1868; d'après Damasio *et al.*, 1994; voir aussi Macmillan, 2000, pour une revue détaillée du « cas Gage »). Ainsi, dès la fin du dix-neuvième siècle, qui verra paraître d'autres études de patients dits « frontaux », est souligné l'aspect à la fois intellectuel et affectif des troubles comportementaux observés, ainsi qu'un déficit attentionnel (Seron *et al.*, 1999).

Au cours de la première moitié du vingtième siècle, les tests psychométriques du fonctionnement intellectuel commencent à sortir du cadre de l'étude de cas unique. Mais ces travaux cliniques portant sur de vastes populations de patients (Rylander, 1939 ; Halstead, 1947 ; d'après Seron *et al.*, 1999) s'appuient sur des notions composites et encore vagues telles que celle d'intelligence, et souffrent des limites techniques d'alors quant à la localisation des lésions. Il faudra attendre les années soixante et soixante-dix pour voir apparaître des approches plus spécifiques, c'est-à-dire tournées vers tel ou tel aspect particulier de l'activité intellectuelle.

L'analyse des « sorting tests » en est un exemple. Ces épreuves se caractérisent par un matériel constitué d'éléments multivariés, chaque stimulus différant des autres selon un nombre limité de dimensions (couleur, forme, etc. ; voir figure I.6 ci dessous). Le sujet a pour tâche d'effectuer divers classements en fonction de l'une ou l'autre des dimensions, correspondant à la règle en vigueur –celle-ci étant explicitement indiquée ou devant être découverte par le volontaire. La version la plus largement utilisée actuellement en neuropsychologie est le Wisconsin Card Sorting Test (W.C.S.T.), qui consiste à apparier une carte-test avec l'une des cartes-cibles présentées, selon la règle en cours qui varie de manière implicite. Ce test permet donc d'évaluer la planification et le raisonnement abstrait, mais aussi l'aptitude à utiliser les feed-backs de l'environnement pour modifier le schéma de réponse appliqué, orienter le comportement vers la réalisation du but et modérer les réponses impulsives. Ainsi, l'altération de la capacité à inhiber une réponse prééminente pourrait être en cause dans les erreurs de persévération observées chez les patients porteurs de lésions frontales (Milner, 1963). Ce type d'erreur consiste à fournir une réponse qui était correcte lors d'essais précédents mais ne l'est plus, suite à un changement de la règle d'appariement qui n'a pas été pris en compte.

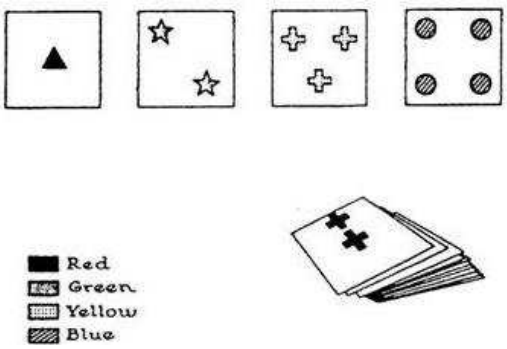


Figure I.6. Le Wisconsin Card Sorting Test. Un test classique en neuropsychologie (voir description dans le texte ; image issue de Milner, 1963).

Les examens neuropsychologiques d'alors mettent également en lumière le rôle du cortex préfrontal dans la mémoire de travail (nommée alors mémoire récente), c'est-à-dire le maintien, pendant une courte durée, de l'information pertinente à la réussite d'une tâche. Corollaire d'un déficit de cette fonction, B. Milner observe en effet un défaut d'ordonnancement temporel des souvenirs chez des patients frontaux (Milner, 1971; Milner, 1973). Ainsi, en dépit des tableaux cliniques variables et complexes qui accompagnent les lésions du lobe frontal et du cortex préfrontal en particulier, l'on cerne peu à peu les spécificités fonctionnelles de ces régions.

Mais la première approche théorique intégrée est attribuée à Luria. En mettant l'accent sur l'interaction entre le cerveau et le monde, et en particulier sur la prise d'information, Luria attribue à la partie postérieure du cortex un rôle dans le traitement des afférences sensorielles, tandis que la partie antérieure régulerait l'activité de l'organisme, en programmant et contrôlant la réalisation des actions complexes (Luria, 1969; Luria, 1973). Ce contrôle serait réalisé par la comparaison continue entre l'action effectivement réalisée et le plan initial, mettant en jeu des processus de correction si nécessaire. Par conséquent, les désordres consécutifs à une lésion frontale ne seraient pas circonscrits à une catégorie de comportement déterminée (telles que les capacités verbales ou mnésiques) mais s'exprimeraient à tous les niveaux de l'activité de l'organisme -à condition que cette activité ne soit pas complètement automatisée ou réflexe. Ainsi en irait-il du mouvement qui, n'étant plus contrôlé par un plan, tomberait sous l'influence de facteurs extérieurs non pertinents. Le raisonnement serait affecté de manière analogue, et se traduirait par des tentatives immédiates et répétées de résolution du problème posé ou, au contraire, par une inertie pathologique. En amont de la sélection et de la production des réponses, la prise d'information elle-même –démarche active, déjà selon Luria – serait désorganisée.

Cet auteur opère également une distinction qualitative, au niveau physiologique, entre les comportements rendus très automatisés par de fréquentes répétitions et les comportements moins

automatisés[*]. Selon lui, ces processus seraient sous-tendus par des régions corticales différentes –la transition entre les deux types de systèmes cérébraux s'effectuant avec l'expérience. Une idée similaire sera défendue par la suite par Schneider et Schiffrin (Schneider et Shiffrin, 1977).

Ainsi, en cherchant à rendre compte de l'activité orientée vers un but et de son déficit en cas de lésion frontale, Luria pose certaines bases des approches théoriques ultérieures du contrôle exécutif (cf. ci-dessous).

Ses travaux ne dépeignent toutefois que les grandes lignes des processus engagés dans le contrôle exécutif ; il reste en effet difficile d'y distinguer les fonctions spécifiquement altérées en cas de comportement déficitaire (par exemple, l'élaboration d'un plan ou sa réalisation peuvent être invoqués selon les cas neuropsychologiques, et ce en l'absence de données psychophysiques concluantes).

I. 2.2 Les modèles actuels

I. 2.2.1 Le Soar de Newell & Simon (1972, 1987)

De nombreux modèles actuels du contrôle exécutif chez l'homme se sont nourris des concepts issus de la recherche en intelligence artificielle – domaine d'étude apparu dans les années cinquante. En particulier, la description par Newell (1990) de l'architecture de la cognition humaine en termes de traitement de l'information se fonde sur ses travaux antérieurs portant sur la résolution de problèmes (Newell *et al.*, 1957 ; d'après McCarthy, 1987). Ce modèle cognitif proposé pour la première fois en 1957 prend la forme d'un programme de simulation, mettant en œuvre cette faculté *via* l'implémentation d' « objets » tels que les règles de production (de la forme « si…alors… »), et de processus tels que l'analyse « moyens-fins », qui consiste à fractionner un problème en sous-composants (sous-buts) et à résoudre chacun d'entre eux. Cette approche évoluera vers un vaste programme de recherche s'appuyant sur (et à l'appui de) une « théorie unifiée de la cognition » nommée Soar, qui vise à rendre compte du comportement humain observé dans un grand nombre de paradigmes psychologiques (reconnaissance d'items, temps de réponse lors de la prise de décision, apprentissage verbal, tâches de raisonnement…) (Laird *et al.*, 1987 ; Newell, 1990).

Ainsi, tout acte cognitif est considéré comme une forme de tâche de recherche parmi plusieurs réponses alternatives, dans laquelle le système peut traverser différents *états* (étapes

[*] Une telle distinction était déjà présente dans les travaux de W. James qui différenciait les actions « idéomotrices », réalisées sans hésitation et sans contrôle conscient, des actions « volontaires » (James, 1890).

intermédiaires vers la solution au problème) grâce à des *opérateurs* (ou règles) afin d'atteindre un but. Ce traitement se déroule de manière cyclique ; une succession d'états et d'opérateurs est ainsi sélectionnée au fur et à mesure de la progression du système dans la tâche (progression illustrée figure I.7). Mais il peut arriver qu'à certaines étapes les connaissances immédiates soient insuffisantes pour aiguiller vers la bonne réponse. La résolution d'un tel conflit entre diverses alternatives donne au système l'opportunité d'apprendre une nouvelle association entre une situation particulière et la réponse appropriée. En d'autres termes, ce cadre théorique suppose que tout apprentissage surgit de l'activité dirigée vers un but. Ce modèle de l'organisation des opérations cognitives de haut niveau ne nécessite pas de système de contrôle d'ensemble, si ce n'est la reconnaissance de l'objectif à atteindre. De plus, les auteurs distinguent les traitements nécessitant la sélection d'états et d'opérateurs intermédiaires de ceux ne nécessitant qu'un seul cycle de décision. La difficulté de la tâche est fonction du nombre de cycles de décision nécessaires au succès ; lorsqu'un seul cycle est suffisant, le traitement s'apparente à un processus automatique.

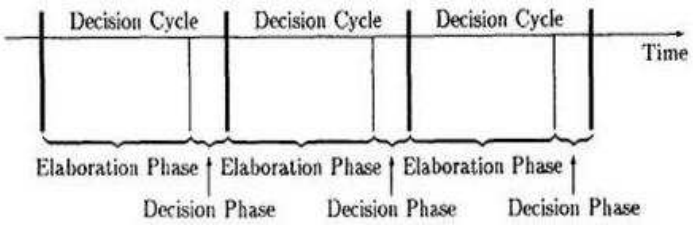


Figure I.7. Cycles de décision dans le Soar. (D'après Cooper et Shallice, 1995).

Si le modèle Soar a permis de rendre compte de données empiriques telles que les temps de réponse dans des paradigmes de reconnaissance d'items (Newell, 1990), ces résultats font cependant l'objet de critiques importantes quant à la spécification de son implémentation et son caractère soi-disant unifié (voir Cooper et Shallice, 1995). De plus, cette théorisation basée sur l'implémentation ne peut s'appliquer qu'à des problématiques relativement bien définies au préalable ; le modèle est par exemple incapable d'inférer des propositions générales (McCarthy, 1987). On peut en outre regretter – et probablement est-ce lié – l'absence de système de contrôle, placé au sommet de la hiérarchie des processus mis en jeu, et qui offrirait à l'ensemble une plus grande flexibilité. Sans présager des modalités de son implémentation dans le cerveau humain, un tel système nous paraît en effet nécessaire à la coordination des capacités de traitement de l'information dans un environnement changeant, et, partant, à une théorie unifiée du fonctionnement cognitif.

I. 2.2.2 Le modèle de Norman et Shallice (1980) : différents niveaux de contrôle attentionnel

Le modèle proposé par Norman et Shallice pour rendre compte du contrôle attentionnel s'inspire également des modèles computationnels de résolution de problèmes issus de l'intelligence artificielle, et en particulier du modèle Soar de Newell et Simon (Newell et Simon, 1972; Newell, 1990) (cf. ci-dessus). Mais il intègre une dimension nouvelle en s'appuyant sur la distinction entre comportement automatique et volontaire établie en psychologie cognitive et théorisée par Schneider et Shiffrin (Schneider et Shiffrin, 1977). L'une des fonctions généralement attribuées au système exécutif est en effet l'adaptation de l'individu aux situations nouvelles, notamment lorsque les routines d'action, c'est-à-dire les habiletés cognitives surapprises, sont insuffisantes (Shallice, 1982). Ces dernières constituent l'unité fondamentale du modèle de Norman et Shallice, nommée *schéma d'action* (Shallice, 1972 ; Shallice, 1982). Sous-tendant tous les aspects des connaissances et habiletés humaines, les schémas d'actions sont des structures de connaissance qui contrôlent des séquences d'actions ou de pensées surapprises (Shallice, 1982). Ils peuvent être hiérarchisés en schémas de bas niveau -par exemple, dans la conduite automobile, le contrôle simultané du pied et de la main pour passer une vitesse- et de haut niveau, telle que la coordination des différentes actions à l'abord d'un carrefour (Shallice, 1988). Déclenché par les informations perceptives ou par le produit de l'activation d'autres schémas, chaque schéma d'action possède un seuil d'activation propre, résultat d'un équilibre entre excitation et inhibition.

Il est fréquent qu'une situation, même familière, entraîne l'activation simultanée de plusieurs schémas ; selon Norman et Shallice, le *gestionnaire de conflits* (« Contention Scheduling ») intervient alors pour sélectionner le schéma d'action adéquat, qui contrôlera le comportement jusqu'à ce que le but soit atteint ou jusqu'à l'activation d'un autre schéma d'action. Ce processus rapide de déclenchement et de sélection de l'action s'appuie notamment sur un mécanisme d'inhibition collatérale qui évite que soient sélectionnés deux schémas exigeant les mêmes ressources (cognitives ou motrices). Par exemple, dans la conduite automobile, la sélection des différentes actions s'effectue généralement de manière automatique (après apprentissage). Le sujet peut effectuer un changement de vitesse, qui implique une manipulation simultanée de la pédale d'embrayage et du levier de vitesse, tout en conversant avec ses passagers ou en écoutant la radio. Dans ces situations routinières, le gestionnaire de conflits (parfois nommé *pilote automatique*) sélectionne de manière automatique les actions à effectuer – le comportement est alors essentiellement « guidé par la perception ».

Mais si des paramètres d'une situation routinière changent (par exemple, si la pédale de frein ne répond plus), ou si la personne est confrontée à une situation nouvelle, ces procédures de sélection de routines sont insuffisantes. Un contrôle attentionnel volontaire est requis ; Norman et Shallice attribuent cette fonction au *système attentionnel de supervision* (« Supervisory Attentional System », SAS ; voir figure I.8). Celui-ci module le niveau d'activation des schémas d'action, modifiant ainsi les priorités d'action pour permettre au sujet d'adapter son comportement à la situation – comportement alors davantage « guidé par le but ».
Mais cette flexibilité a un coût : la voie de contrôle par le SAS est plus lente, et nécessite que ce système ait accès aux représentations des situations passées et présente, au répertoire de schémas de haut niveau, et aux intentions – la motivation jouant un rôle fondamental dans ce type de sélection.

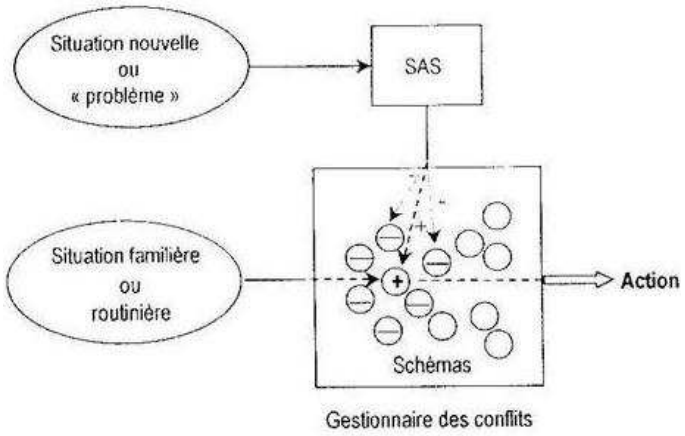


Figure I.8. Le modèle de Norman et Shallice. Modèle du contrôle attentionnel proposé en 1980 (image adaptée par Seron *et al.*, 1999).

Outre la situation de difficulté ou de danger évoquée plus haut à titre d'exemple, Norman et Shallice distinguent différents types de situations requérant la mise en œuvre du SAS. Ainsi, son contrôle s'impose lorsqu'il est nécessaire de planifier ses actes ou de prendre des décisions, de corriger ses erreurs, de générer des réponses encore mal apprises ou contenant de nouvelles séquences d'actions, ou encore lorsqu'il nous faut inhiber une réponse habituelle forte (Norman et Shallice, 1980).

Selon ses auteurs, un tel modèle expliquant les différents niveaux de contrôle attentionnel devrait pouvoir rendre compte des déficits observés chez les patients frontaux. Ceux-ci présentent en effet d'importantes difficultés dans des situations complexes ou nouvelles -en particulier lorsqu'une nouvelle stratégie doit être planifiée et mise en place- et ce en l'absence de problèmes dans des situations routinières.

Observations empiriques

Afin de tester son hypothèse de l'implémentation du SAS par le lobe frontal, Shallice crée la tâche de la Tour de Londres, version simplifiée de la Tour de Hanoï (imaginée au XIXe siècle par un mathématicien, et employée en intelligence artificielle), qui place le sujet dans une situation non routinière de résolution de problèmes dont la complexité varie. On peut ainsi mesurer sa capacité de planification (Shallice, 1982). Le sujet dispose d'un support surmonté de trois tiges de hauteurs différentes, sur lesquelles sont enfilées trois boules de couleurs différentes (une seule boule peut être placée sur la petite tige, deux sur la tige de taille moyenne et trois sur la grande) (voir figure I.9). On lui présente également un support modèle contenant la configuration d'arrivée, à laquelle il devra parvenir en déplaçant, une à une, les boules de son propre support, et ce en un minimum de mouvements. Pour résoudre le problème de manière optimale, c'est-à-dire en effectuant le moins de déplacements possible, le sujet doit aboutir après chaque déplacement à un état simplifié du problème. Il lui faut ainsi transformer un problème à quatre déplacements en un problème à trois déplacements, et ainsi de suite. La découverte de cette séquence minimale de déplacements requiert la sélection des actions pertinentes (des déplacements) et leur agencement dans le temps. Le niveau du problème est défini par le nombre de déplacements nécessaires à sa résolution.

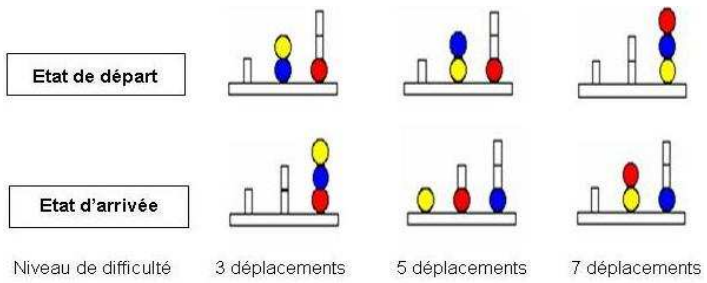


Figure I.9. Exemples de problèmes de la Tour de Londres. A partir de la configuration de départ, le volontaire doit parvenir à l'état d'arrivée qui lui est présenté. La consigne est de ne déplacer qu'une boule à la fois ; les trois tiges illustrées de gauche à droite du support ne peuvent porter qu'une, deux ou trois boules respectivement. Trois niveaux de difficultés sont présentés (problèmes nécessitant 3, 5 ou 7 déplacements) (Image issue du site internet de P. Fery, LaPse, Université Libre de Bruxelles).

Shallice montre que pour réaliser cette tâche, des patients présentant une lésion frontale gauche recourent à un plus grand nombre de mouvements que des patients porteurs d'autres lésions cérébrales. Il appréhende ainsi de manière quantitative leurs difficultés de planification (Shallice, 1982).

Mais la tâche de la Tour de Londres sera surtout employée à partir des années quatre-vingt-dix ; ainsi, Owen et ses collaborateurs en approfondissent l'analyse en examinant des fonctions

cognitives élémentaires nécessaires à la tâche (Owen *et al.*, 1990). Par exemple, si l'empan mnésique des patients frontaux étudiés semble intact, ces derniers se révèlent déficitaires dans un test spécifique de la mémoire de travail spatiale –cependant, ce test requiert l'élaboration d'une stratégie pouvant elle-même être défaillante chez ces patients. En outre, lorsque l'on tient compte de leur ralentissement moteur et du plus grand nombre de mouvements qui leur sont nécessaires pour résoudre les problèmes de la Tour de Londres, le temps de planification initial chez les patients frontaux s'avère identique à celui des sujets contrôle. En regard de leur faible performance, ce résultat suggère que ces patients entament le premier mouvement avant d'avoir élaboré une solution adéquate au problème posé. (On retrouve ici une impulsivité caractéristique de certains patients frontaux, déjà relevée au cours d'études neuropsychologiques antérieures, par exemple, Stuss et Benson, 1984).

Owen et ses collaborateurs montrent qu'en revanche, après avoir effectué le premier mouvement, les patients porteurs de lésions frontales réfléchissent plus longtemps que les sujets normaux (Owen *et al.*, 1990). Cette longue délibération pourrait résulter d'un déficit dans l'évaluation du problème ou dans la planification initiale, aboutissant à une solution désorganisée.
De manière générale, les résultats des études neuropsychologiques employant la tâche de la Tour de Londres présentent une certaine hétérogénéité ; certains travaux ne relèvent ainsi aucun déficit spécifique aux patients frontaux (par exemple, Cockburn, 1995).

Une autre approche employée par Shallice à l'appui de son modèle consiste à prédire le type de comportements pathologiques résultant d'une déficience du SAS, et à confronter ces prédictions avec les observations neuropsychologiques. Il conclut ainsi à l'apparition de comportements de persévération et de distractibilité en cas de déficience du système de supervision (Shallice et Burgess, 1993; d'après Seron *et al.*, 1999). De telles défaillances sont régulièrement observées chez les patients frontaux (Lhermitte, 1983; Shallice *et al.*, 1989).

Norman et Shallice ont donc introduit un modèle permettant de faire des prédictions testables, ouvrant l'ère moderne de l'investigation des fonctions du lobe frontal.

Imagerie cérébrale

L'essor de l'imagerie fonctionnelle cérébrale qui marque cette période ouvre la perspective d'une meilleure localisation topographique des fonctions cognitives. La tâche de la Tour de Londres (décrite ci-dessus) est rapidement employée. Une étude effectuée en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin de mesurer le débit sanguin cérébral souligne ainsi dès 1993 l'activation (c'est-à-dire, l'augmentation du débit sanguin) du cortex préfrontal gauche, incluant sa partie médiale,

durant la résolution de cette tâche, comparée à une tâche de contrôle moteur (Morris *et al.*, 1993). En outre, cette activation corrèle avec la performance des volontaires ainsi qu'avec leur temps de planification – deux paramètres comportementaux liés, selon l'étude neuropsychologique d'Owen *et al.* évoquée plus haut (1990), au fonctionnement du lobe frontal.

Le modèle de contrôle attentionnel proposé par Norman et Shallice évoluera vers un fractionnement du SAS en un système remplissant plusieurs fonctions, sous-tendues par des régions frontales différentes. Ce fractionnement se fonde non seulement sur l'observation d'une mosaïque d'aires cérébrales activées en neuroimagerie fonctionnelle, variant selon la tâche cognitive employée, mais aussi sur le constat de l'importante hétérogénéité des déficits consécutifs à une lésion frontale. Un autre argument souligné par les auteurs est la dissociation observée chez certains patients frontaux entre de grandes difficultés d'organisation dans la vie quotidienne et des performances normales dans les tâches exécutives conduites en laboratoire (Shallice et Burgess, 1991 ; Burgess et Shallice, 1994). Suivis dans cette démarche par d'autres équipes, Shallice et Burgess distinguent ainsi différents sous-processus concourant au contrôle de l'action, tels que l'établissement du but, la formulation d'un plan, la génération de stratégies, le maintien en mémoire de travail, l'inhibition de réponses dominantes, le traitement de l'erreur, ou l'évaluation des conséquences et priorités pour la vie sociale (Shallice et Burgess, 1991; Allport, 1993; d'après Seron *et al.*, 1999). Certains d'entre eux occupent une place centrale au sein d'autres modèles du fonctionnement du cortex préfrontal, examinés plus loin. Shallice et Burgess décomposent en particulier les étapes menant à la réalisation d'un objectif en une séquence de processus mis en jeu successivement : l'établissement d'un but, la formulation d'un plan, la création puis le déclenchement de marqueurs (messages attribuant une importance particulière à un évènement ou à un comportement afin qu'il soit contrôlé de manière non routinière), puis l'évaluation et l'éventuelle correction de l'action (Shallice et Burgess, 1991).

Les données d'imagerie cérébrale fonctionnelle obtenues depuis lors ont mis en évidence l'implication du cortex cingulaire antérieur dans le traitement de l'erreur (Carter *et al.*, 1998; Menon *et al.*, 2001), des cortex préfrontaux latéral et dorsolatéral dans la récupération en mémoire épisodique (Wagner *et al.*, 1998; Buckner *et al.*, 1999), et du cortex préfrontal antérieur dans la sélection et l'évaluation de la réponse (Baker *et al.*, 1996) et dans l'acquisition de règles (Strange *et al.*, 2001).

Au-delà de leur topographie cérébrale, comprendre l'implémentation de ces processus et de leurs interactions à l'échelle des ensembles neuronaux constitue l'étape suivante de l'élucidation des mécanismes du contrôle exécutif. Le modèle proposé par Fuster envisage explicitement cet aspect.

I. 2.2.3 Fuster (1980, 1997) : l'ordonnancement temporel des opérations cognitives

Fuster considère le rôle du cortex préfrontal dans un cadre conceptuel général : toutes les fonctions cognitives seraient implémentées par des réseaux neuronaux de représentation. A l'instar de Luria, il s'attache en outre à inscrire le rôle du cerveau dans l'interaction de l'organisme avec son environnement, adoptant ainsi une approche naturaliste. Son livre « The Prefrontal Cortex » (3^{e} édition – la 1ère remontant à 1980) constitue à la fois une vaste revue de la littérature et un résumé des idées de l'auteur sur les fonctions cognitives du cortex préfrontal (Fuster, 1997).

Selon Fuster, le rôle central du cortex préfrontal consiste à générer et contrôler l'exécution de « structures temporelles de comportement », c'est-à-dire d'ensembles ordonnés et étendus dans le temps d'actes moteurs, perceptifs et mnésiques qui présentent une certaine nouveauté pour l'organisme. Ces ensembles seraient orientés vers un but ; Fuster insiste ainsi sur le caractère « actif », exécutif du cortex préfrontal. Ce caractère serait déterminé par les signaux motivationnels provenant de structures sous-corticales et limbiques, les connections entre ces régions et le lobe frontal étant particulièrement importantes.

La représentation des évènements au sein d'une séquence temporelle reposerait sur deux processus cognitifs symétriques dans le temps : un processus rétrospectif de rétention de l'information, constituant une mémoire à court terme, et une fonction prospective de préparation aux évènements. Ces deux fonctions impliqueraient en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral. La coactivation de réseaux de neurones préfrontaux représentant, du moins partiellement, les stimuli et les comportements pertinents pour la tâche en cours génèrerait leur inscription dans une séquence (ou « structure ») temporelle. Parallèlement, les aires préfrontales interagiraient avec les régions sensorielles associatives (variables selon la modalité engagée), situées dans la partie postérieure du cerveau, qui coderaient de manière plus détaillée les aspects physiques des stimuli pertinents pour l'action en cours.

L'intégration des dimensions motrices et perceptives de la structure comportementale serait ainsi réalisée par le cortex préfrontal grâce à des boucles de communication réciproque entre la partie antérieure du cerveau (incluant le cortex préfrontal), essentiellement dévolue aux aspects moteurs de la cognition, et la partie postérieure, principalement impliquée dans la sensation (voir figure I.10). Selon Fuster, de telles boucles d'interaction entre les parties du cerveau antérieure et postérieure au sillon de Rolando existeraient à chaque niveau de la hiérarchie du traitement de l'information. Ces boucles implémenteraient le cycle perception-action. Au sommet de cette hiérarchie du traitement de l'information se répondraient les aires associatives postcentrales et le

cortex préfrontal dorsolatéral. Cette boucle interviendrait dans le contrôle du comportement dans des situations nouvelles, complexes, ou étendues dans le temps.

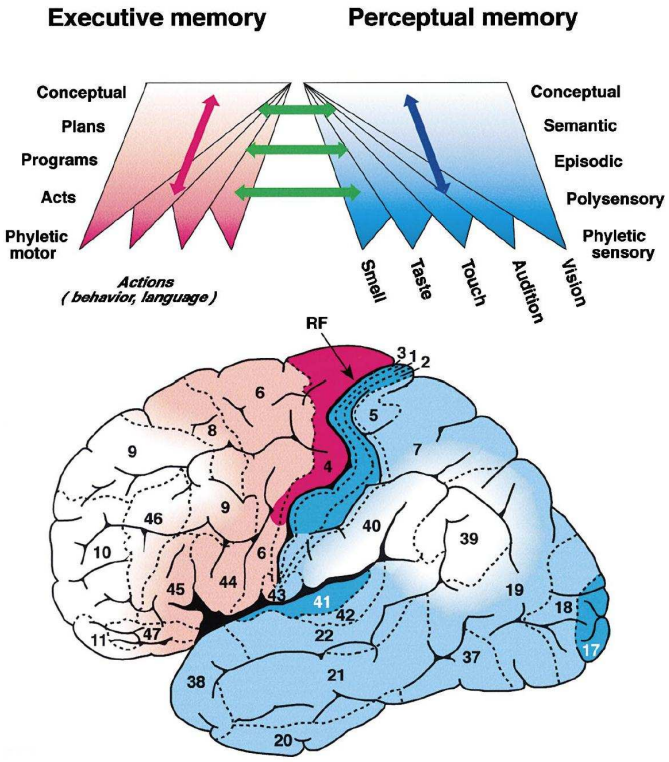


Figure I.10 : Organisation générale des représentations cognitives dans le cortex humain. (Figure du haut) Schéma des deux principales hiérarchies au sein de la mémoire corticale. (Figure du bas) Distribution approximative des réseaux de mémoire (même code de couleur que pour la figure du haut). RF, Rolandic fissure (d'après Fuster, 2001).

Le liage temporel entre événements pertinents pour l'action en cours constitue donc, selon Fuster, la fonction principale du cortex préfrontal, et plus particulièrement de sa partie latérale. Les autres régions du cortex frontal joueraient un rôle complémentaire dans l'organisation de l'action. Ainsi, le cortex frontal médial, et en particulier le cortex cingulaire antérieur, semblerait impliqué dans la motivation pour les accomplir. Le cortex orbito-frontal permettrait la suppression des distractions qui interfèrent avec ces actions (Fuster, 2001) (voir aussi ci-dessus, I.1.).

Fuster envisage donc les fonctions classiquement attribuées au cortex préfrontal comme des composants essentiels du processus d'intégration temporelle. Se faisant, il les réduit en quelques sortes à cette fonction supérieure, générique, dans laquelle le rôle de certains processus tels que le traitement des émotions demeure mal défini. Plus généralement, le rôle du cortex préfrontal dans le contrôle *temporel* des actions pourrait en réalité constituer davantage un corollaire du contrôle de l'action qu'une fonction fondamentale spécifique du cette région cérébrale.

La théorie proposée par Fuster présente cependant l'élégance de lier des processus (supposés) relativement élémentaires, les processus mnésiques (et l'activation de réseaux neuronaux correspondante) avec la fonction cognitive plus générale et de « haut niveau » -en termes de complexité du traitement de l'information- du cortex préfrontal : le contrôle exécutif. Fuster offre ainsi une manière d'envisager le découpage fonctionnel de l'activité du cortex préfrontal en sous-composantes analysables, malgré son aspect unitaire.
Après ce premier défrichage, Goldman-Rakic a avancé l'hypothèse d'un autre fractionnement du contrôle exercé par le cortex préfrontal.

I. 2.2.4 Goldman-Rakic (1987, 1995): des mémoires de travail « domaine spécifique »

A l'instar de Fuster, Goldman-Rakic a constitué sa théorie en se basant principalement sur les résultats obtenus en électrophysiologie chez le singe, et en particulier dans le domaine de la mémoire de travail –définie comme la capacité de maintenir en mémoire et de traiter une information afin de guider l'action, et ce en l'absence du stimulus initialement présent (Goldman-Rakic, 1995b). Ayant mis en évidence le rôle du cortex préfrontal dorsolatéral dans la mémoire de travail spatiale, Goldman-Rakic a étendu cette observation à d'autres domaines d'information, correspondant à d'autres régions du cortex préfrontal. Partant, le rôle global du cortex préfrontal serait d'implémenter différentes mémoires de travail, distribuées dans différentes sous-régions (Goldman-Rakic, 1987), afin de réguler le comportement.

Goldman-Rakic a rapproché cette hypothèse du cadre théorique proposé par Baddeley et Hitch (Baddeley et Hitch, 1974). Ces auteurs avaient en effet suggéré un fractionnement de la mémoire de travail en un système de contrôle attentionnel, l' « exécutif central », et deux systèmes esclaves secondaires qui maintiendraient et manipuleraient les informations visuelles et phonologiques. Assimilant par la suite l'exécutif central au système attentionnel de supervision postulé par Norman et Shallice (Norman et Shallice, 1980), Baddeley laissait alors ouverte la question de l'unité ou de la pluralité fonctionnelle de ce composant central du modèle de la mémoire de travail (Baddeley, 1986).

Selon Goldman-Rakic, l'organisation modulaire du traitement de l'information observée jusqu'au niveau du cortex préfrontal suggère la coopération d'un ensemble de systèmes de supervision distribués, spécifiques à un certain type d'information – coopération pouvant certes offrir l'apparence d'un système de contrôle unique-, plutôt que la mise en jeu de différents systèmes esclaves via un coordinateur unique, « panmodal » (Goldman-Rakic, 1995a). Cette répartition des

processus cognitifs à travers le cortex préfrontal concernerait donc la *nature de l'information* traitée (en d'autres termes, le type de représentation), et non le *type de traitement* permettant de manipuler cette information. Goldman-Rakic suppose en effet que l'implémentation de processus cognitifs tels que l'inhibition ou la mémorisation est distribuée dans des sous-structures modulaires au sein de chaque aire, plutôt qu'en des centres distincts du contrôle moteur et de la mémoire (Goldman-Rakic, 1987). En cela, son approche s'oppose explicitement à celle de Fuster (Fuster, 1980, cf. ci-dessus).

Cependant, d'autres régions cérébrales semblent impliquées dans la mémoire à court terme (Smith et Jonides, 1998). L'importante collection de données en imagerie cérébrale et neuropsychologie suggère que la spécificité du cortex préfrontal serait davantage l'utilisation prospective, intentionnelle de l'information pour contrôler le comportement que le maintien de l'information en tant que tel (capacité préservée en cas de lésion du cortex préfrontal latéral) (D'Esposito et Postle, 1999 ; Passingham et Sakai, 2004). Si l'hypothèse de Goldman-Rakic rend compte de nombreux résultats relatifs à la mémoire de travail, elle n'envisage pas la manière dont ces mémoires s'articulent pour permettre le contrôle et la coordination de l'action dirigée vers un but.

Les travaux de Kimberg et Farah apportent un élément de réponse en termes computationnels.

Kimberg & Farah (1993) : des mémoires de travail multiples au contrôle de l'action

Les travaux que Kimberg et Farah publient en 1993 se fondent sur l'hypothèse de Goldman-Rakic (cf. ci-dessus), qu'ils étayent en la reliant aux déficits observés chez les patients frontaux (Kimberg et Farah, 1993). Ces auteurs postulent en effet que différents types de comportements peuvent être contrôlés par des procédures identiques mais incorporés à des systèmes de production indépendants, spécifiques au domaine d'information traité – d'où l'importance de spécifier les types de représentations et leurs localisations. Une lésion frontale affaiblirait les associations entre les représentations manipulées en mémoire de travail au sein de l'un ou de plusieurs de ces systèmes, rendant compte d'une grande variété de déficits. Ainsi, la mémoire liée au contexte (ou mémoire épisodique), le contrôle des interférences (mesuré par le test de Stroop[*]), la flexibilité cognitive

[*] Cette tâche proposée par Stroop dès 1935 consiste à nommer la couleur de l'encre d'impression de noms de couleurs. Lorsque la couleur de l'encre et le mot sont incongruents (par exemple, le mot « bleu » écrit en rouge), les temps de réponse sont habituellement plus longs que lorsqu'ils sont congruents (le mot « bleu » écrit en bleu). La tâche très

(mesurée par le WCST, décrit dans la section I.2.1), ou encore l'exécution d'une séquence motrice pourraient être altérés suite à l'atteinte du cortex préfrontal dorsolatéral. Kimberg et Farah ont mis en œuvre un modèle computationnel implémentant l'association entre stimuli, buts et connaissances ainsi que des règles (ou « productions ») liant l'activation de ces représentations à une réponse comportementale – la nature des représentations variant selon la tâche cognitive considérée. Leurs simulations montrent que lorsque les liens unissant les représentations sont affaiblis, les performances du modèle sont similaires à celles des patients porteurs de lésions préfrontales dorsolatérales. On observe en particulier une plus grande sensibilité aux interférences dans le test de Stroop, des erreurs de persévération dans le WCST, ainsi qu'une difficulté à situer les évènements dans leur contexte, en dépit d'un rappel normal (Kimberg et Farah, 1993).

Les travaux de Kimberg et Farah suggèrent ainsi une base computationnelle relativement simple à la variété du tableau clinique observé en neuropsychologie, incluant l'atteinte de processus cognitifs dits de haut niveau. Leur modèle s'affranchit du système de supervision central, « boîte noire » classiquement invoquée dans les travaux antérieurs relatifs au cortex préfrontal.

Ces résultats n'intéressent cependant que certaines fonctions attribuées au cortex préfrontal dorsolatéral. Ils n'étayent donc que partiellement l'hypothèse de Goldman-Rakic, relative au cortex préfrontal dans son ensemble. Mais il manque avant tout à cette approche une description (même hypothétique) de l'organisation fonctionnelle des représentations au sein du cortex préfrontal latéral (c'est-à-dire de l'implémentation cérébrale du système proposé par Goldman-Rakic et étayé par Kimberg et Farah). Les travaux de Grafman présentés ci-dessous soulignent au contraire cet aspect organisationnel de l'information au sein du cerveau.

I. 2.2.5 Grafman (1989) : taille et niveau d'intégration des unités de représentation

Contemporain des propositions de Goldman-Rakic, le cadre théorique présenté par Grafman considère également la représentation des connaissances par le lobe frontal. Son objectif est de rendre compte de la variété des déficits observés en neuropsychologie du lobe frontal -déficits intéressant le raisonnement et la mémoire, mais aussi le comportement social (Grafman, 1989). Selon Grafman, si certains des modèles précédents lient neuropsychologie et modélisation (les travaux de Shallice en constituent un exemple), ils demeurent insuffisants dans leur description des routines ou schémas d'action. De tels schémas joueraient pourtant un rôle fondamental dans les

automatisée que représente la lecture interfère avec la tâche de dénomination de la couleur. Ce test nécessite d'inhiber la réponse prépondérante (le mot lu), ce dont certains patients porteurs de lésions frontales sont incapables (Stroop, 1935).

difficultés que rencontrent les patients frontaux à maintenir un ensemble comportemental ou cognitif. A l'inverse, la littérature décrivant de tels schémas d'action en offre une description riche, mais sans proposer de modélisation théorique prédictive. Le modèle de Grafman s'est donc inspiré de travaux en sciences cognitives proposant l'existence d'unités conceptuelles à grande échelle appelées *scripts* (Schank, 1982), *schémas* (Mandler, 1984) ou *frames* («cadres», Minsky, 1975). Selon eux, l'information devant être retenue et exprimée fréquemment serait représentée dans de grandes unités telles que des histoires, des activités de routine, ou des règles de résolution de problème. Ces unités présenteraient une organisation fonctionnelle hiérarchique, et comporteraient des nœuds localisant le contenu informationnel par acteurs, objets, actions, moments, et séquence. Grafman a également été influencé par la littérature dévolue à la résolution de problèmes – voir ci-dessus les travaux de Newell et Simon – et au raisonnement.

Selon son modèle, les processus implémentés dans les lobes frontaux seraient similaires à ceux existant dans les autres aires corticales, mais s'appliqueraient à et via des unités de représentation de taille et de niveau d'intégration supérieurs (Grafman, 1989). Au niveau du lobe frontal prédomineraient en effet les « unités managériales de connaissance » (*managerial knowledge units*, MKU). Ces unités de connaissance à grande échelle posséderaient une structure séquentielle chronologique, pouvant se dérouler sur une longue période temporelle, comme sur une ou plusieurs journées – pour contrôler, par exemple, les actions impliquées par un départ en vacances. Elles régiraient tout comportement humain, y compris dans le domaine social et émotionnel. Le modèle de Grafman s'appliquerait en effet au cortex frontal dans son ensemble, intégrant à la dimension cognitive (surtout liée au pan latéral du cortex frontal) les dimensions émotionnelles, motivationnelles, ou sociales du comportement (pans ventral et médial -cf. I.1.1.). Les MKUs interviendraient ainsi dans la modulation des émotions en liant les états affectifs à des unités de comportement.

Une MKU correspondrait typiquement à une séquence d'événements surapprise pouvant être retrouvée automatiquement et possédant un début et une fin. Par exemple, s'engager dans une communication sociale, manger au restaurant, ou faire sa toilette. Les MKUs seraient organisées en nœuds, auxquels seraient liées des données abstraites ou concrètes (par exemple, un type d'évènements représentant le début d'une séquence, ou la procédure permettant de couper une escalope). Il existerait également une hiérarchie entre les MKUs, celles-ci pouvant être plus ou moins abstraites, c'est-à-dire plus ou moins dépendantes du contexte. Par exemple, la MKU « manger au restaurant » contiendrait un ensemble de MKUs telles que « manger dans un restaurant japonais », etc. Les MKUs les plus abstraites correspondraient à des procédures de résolution de situations nouvelles.

Les MKUs seraient sélectionnées ou inhibées par un système similaire à celui proposé par Norman et Shallice (Norman et Shallice, 1980, cf. ci-dessus). Ce système inclurait à la fois des processus implicites, automatiques (correspondant au *gestionnaire de conflit* de Norman et Shallice), et des mécanismes attentionnels explicites de contrôle de l'action (correspondant à leur *système attentionnel superviseur*). Mis en œuvre dans des situations inhabituelles ou peu spécifiées, ces processus de contrôle attentionnel pourraient eux-mêmes correspondre à une ou plusieurs MKUs fréquemment utilisées et très abstraites, capables notamment de résoudre des conflits provoqués par l'activation simultanée de plusieurs MKUs.

Enfin, Grafman précise que les MKUs existeraient et s'activeraient en parallèle (et avec une certaine redondance) avec d'autres systèmes de représentation (situés notamment dans des régions cérébrales postérieures), tels que ceux permettant la reconnaissance de mots ou la mémoire de travail -celle-ci pouvant traiter le matériel contenu au niveau des nœuds, mais non manipuler les MKUs dans leur ensemble.

Grafman insiste donc sur la structuration des connaissances réalisée au sein du cortex préfrontal, caractérisée par un gradient postéro-antérieur de complexification des unités de connaissance. Sur le plan de la topographie cérébrale de ces connaissances, son modèle s'apparente dans une certaine mesure -et en dépit d'abords très différents- à celui de Fuster, selon lequel le lobe frontal manipulerait des informations stockées dans la partie postérieure du cortex. Grafman envisage en effet la coactivation de réseaux distincts simultanément à ceux du cortex préfrontal, notamment dans les régions postérieures, implémentant une partie de l'information nécessaire à la mise en œuvre d'une séquence d'action. On peut ainsi imaginer un modèle intégrant les boucles perception-action chères à Fuster à la hiérarchie des MKUs proposée par Grafman. Notons qu'en outre les approches de ces deux auteurs soulignent toutes deux le rôle fondamental du cortex préfrontal dans le codage des relations temporelles entre évènements (perceptifs et moteurs) – rôle central dans le modèle de Fuster, tandis que Grafman ne tranche pas entre propriété « émergente » et horloge séparée, modulaire.

Grafman insiste cependant sur l'organisation des connaissances là où Fuster met l'accent sur la mobilisation de procédures de traitement (une revue de ces deux types d'approches est discutée par Wood et Grafman, 2003). Ce faisant, son modèle a le mérite de proposer un cadre topographique dans lequel de nombreuses données neuroanatomiques peuvent -littéralement- trouver leur place. Wood et Grafman en ont récemment proposé une brève synthèse -les agençant dans le cortex préfrontal selon la catégorie d'information considérée-, assortie d'hypothèses plus précises quant à l'organisation des structures de connaissance (illustrées figure I.11) (Wood et

Grafman, 2003). Mais sans formalisation de l'architecture proposée -et sans expérience permettant d'en tester les prédictions-, une telle correspondance entre régions préfrontales et types d'information traitée peut aussi bien s'accommoder d'un modèle postulant une organisation topographique plus transversale des représentations, tel que celui de Goldman-Rakic.

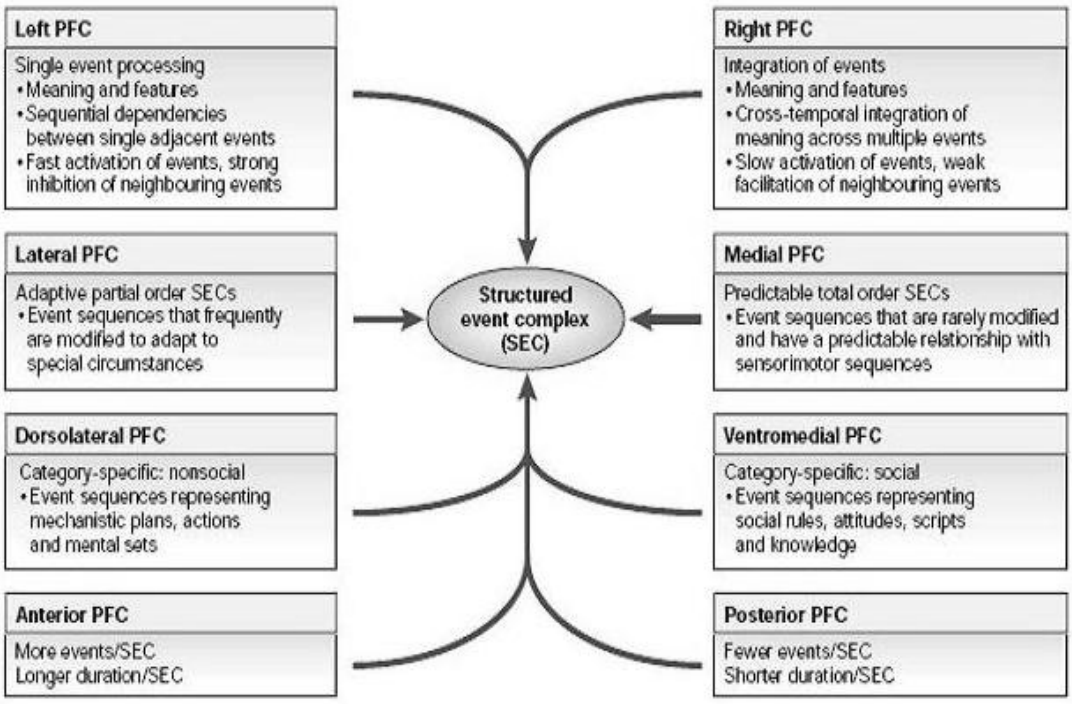


Figure 1.11. Le modèle de Grafman actualisé. Les « événements complexes structurés » (*SEC*) constituent une catégorie générale d'unités de connaissances pouvant lier des mouvements simples ou un ensemble de règles permettant de résoudre un problème physique. Les MKUs décrites dans le texte constituent une catégorie de SECs spécifiquement engagés dans la planification, le comportement social et la manipulation des connaissances, et intéressant davantage les régions les plus antérieures et latérales du cortex préfrontal (D'après Wood et Grafman, 2003).

Au-delà des schémas d'action plus ou moins routiniers, l'approche de Grafman offre une manière d'envisager l'implémentation du contrôle exécutif (via des MKUs très abstraites ; hypothèse certes très schématique qui reste au second plan de ses travaux). L'imbrication des représentations les unes dans les autres présente en particulier l'avantage de rendre compte de l'aspect unitaire du contrôle exécutif (cf. Koechlin, ci-dessous). Il faudrait cependant développer et probablement compléter la notion de « MKUs abstraites » pour expliquer la flexibilité du comportement humain face aux situations nouvelles – qu'y a-t-il au sommet de cette hiérarchie ?

Finalement, le modèle de Grafman présente les mérites et les limites de sa simplicité : ce principe d'organisation ramifiée des ensembles de connaissances peut-il décrire l'organisation de

l'ensemble du cortex frontal[*] ? Sinon, dans quelle mesure en rend-il compte? – Et si oui, quel(s) mécanisme(s) phylogénétiques ont pu donner lieu à une organisation topographiquement si régulière ?

I. 2.2.6 Koechlin (2003) : le modèle en cascade

Modèle du contrôle cognitif

Koechlin s'est attaché à mieux comprendre l'organisation fonctionnelle et cérébrale du contrôle cognitif, c'est-à-dire, de la capacité de sélection et de coordination des actions et pensées en fonction du contexte (et notamment du but à atteindre) (Koechlin *et al.*, 2003). Car il s'agit bien d'une organisation, coordonnant et intégrant les différents sous- composants fonctionnels. Partant, un modèle du contrôle cognitif devrait selon Koechlin rendre compte à la fois de son fractionnement mais aussi de son caractère unifié, intégré (Koechlin, (sous presse)). L'implémentation du contrôle cognitif de l'action intéresserait principalement le cortex préfrontal latéral – ses dimensions émotionnelles et motivationnelles (qui demeurent hors du champ de ce chapitre) étant davantage liées, respectivement, aux pans ventral et médial du cortex préfrontal (cf. I.1.1.).

L'approche proposée par Koechlin s'inspire principalement des travaux de Grafman (cf. ci-dessus), mais intègre également les apports d'autres théories du cortex préfrontal. Ainsi, la dimension temporelle du contrôle de l'action (Fuster, 1997) est associée à l'idée d'une organisation hiérarchique du contrôle cognitif (Shallice, 1988; Miller et Cohen, 2001). Koechlin généralise en outre la théorie classique de Baddeley, selon laquelle un système exécutif central contrôlerait des systèmes esclaves multiples (Baddeley et Della Sala, 1996), à une architecture en cascade à plusieurs niveaux (à l'instar de Dehaene et Changeux, 1997). Chaque niveau maintiendrait actives des représentations traitant différentes informations du monde extérieur, afin de sélectionner les associations stimulus-réponse appropriées (Passingham, 1993; Shallice et Burgess, 1996; Miller et Cohen, 2001). Ces représentations seraient contrôlées par celles des niveaux plus élevés, et exerceraient un contrôle sur les représentations des niveaux inférieurs (contrôle *top-down*). Les régions frontales recevraient également des informations des aires postérieures associatives concernant les stimuli, contextes, et épisodes.

Plus précisément, Koechlin distingue au moins quatre niveaux de contrôle, imbriqués, implémentés dans des régions distinctes du cortex frontal latéral le long d'un axe postéro-antérieur

[*] (A l'opposé de cette hiérarchie, on peut en effet imaginer que certaines relations entre représentations soient récursives (par exemple, l'action A serait nécessaire à B qui serait nécessaire à C, elle-même nécessaire à A).)

(Koechlin *et al.*, 2003; Koechlin, (sous presse)) (voir figure I.12). Le premier niveau correspondrait au contrôle sensoriel, permettant de sélectionner des actions motrices en réponse aux stimuli. Il impliquerait la région la plus postérieure du cortex frontal latéral : le cortex prémoteur latéral.

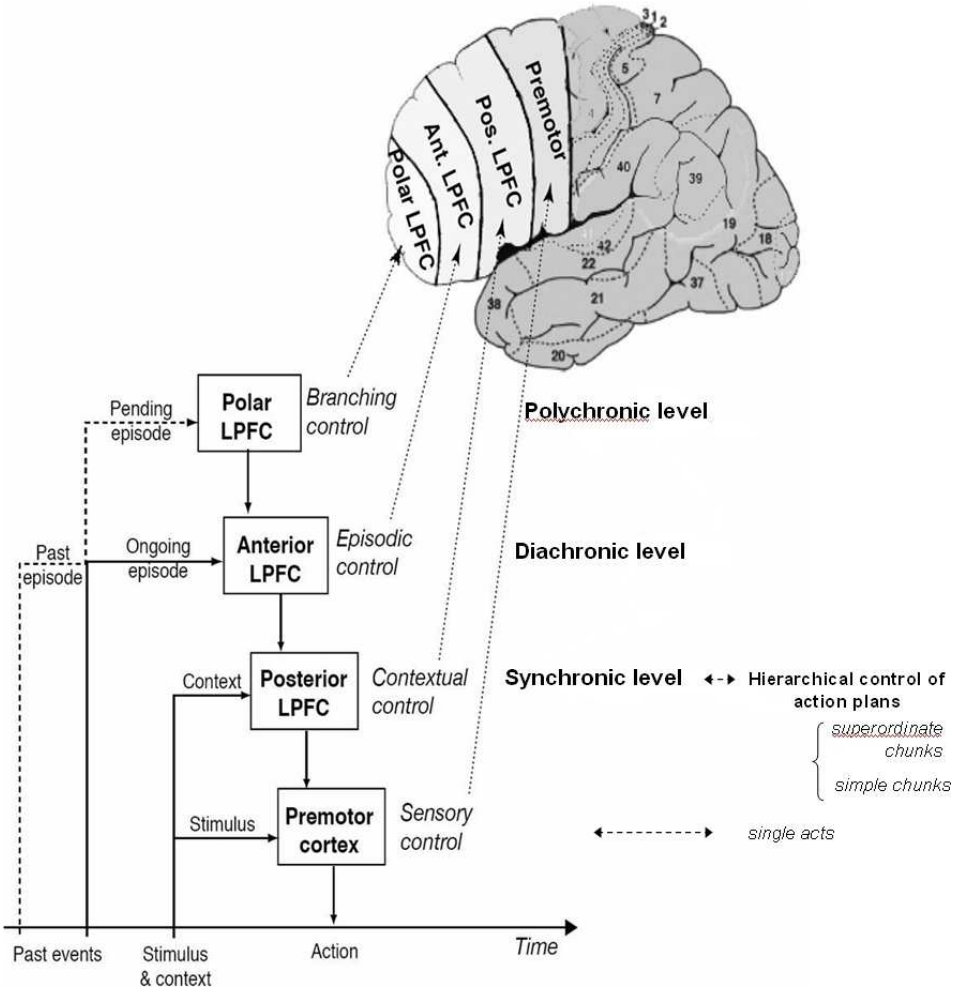


Figure I.12. Le modèle en cascade proposé par Koechlin. (Adaptation d'après Koechlin (sous presse), intégrant la dimension hiérarchique du contrôle des plans d'action – indépendamment de leur structure temporelle – au modèle en cascade)

Au-delà du contrôle sensoriel, les trois niveaux de contrôle de l'action correspondraient à trois types de contingence temporelle liant l'information utilisée à l'action sélectionnée.

Le contrôle contextuel sélectionnerait les représentations prémotrices, c'est-à-dire les associations stimulus-réponses, en accord avec le contexte immédiat (ou la tâche en cours). Par exemple, lorsque le téléphone sonne (stimulus), l'on répond si l'on se trouve chez soi, mais non chez des amis (contexte immédiat). Cette concomitance entre l'information contextuelle et l'action

qu'elle permet de sélectionner caractériserait, selon Koechlin, la dimension « synchronique » du contrôle de l'action (Koechlin, (sous presse)). Les données d'électrophysiologie du cortex préfrontal suggèrent qu'elle impliquerait particulièrement la partie postérieure du cortex préfrontal latéral (correspondant aux aires de Brodmann 9/44/45).

Le niveau de contrôle supérieur correspondrait au contrôle épisodique. Il permettrait la sélection des représentations du niveau précédent – c'est-à-dire de l'ensemble stimulus-réponses associé à un contexte donné (ou à une tâche particulière) -, en fonction de l'épisode temporel en cours – c'est-à-dire des évènements ayant eu lieu juste auparavant ou des objectifs internes. Ces évènement ou objectifs peuvent en effet fournir une information supplémentaire pertinente pour la sélection de l'action, et distincte de l'information relative au contexte immédiat. Koechlin reprend son exemple : lorsque le téléphone sonne dans la maison d'un ami, l'on peut être amené à y répondre si celui-ci nous l'a demandé (nouvel épisode temporel) avant de s'absenter.

Cette relation temporelle entre l'information prise en compte (les instructions de notre ami) et l'action correspondrait à la dimension « diachronique ». Elle serait implémentée dans la partie antérieure du cortex préfrontal latéral, soit essentiellement dans l'aire de Brodmann 46.

Enfin, le dernier niveau de contrôle de l'action envisagé par le modèle de Koechlin correspond à ce que la littérature anglophone nomme le *branching control*, faisant allusion aux dérivations d'un circuit électrique ou aux ramifications d'un arbre. Ce contrôle serait nécessaire pour suspendre une activité (et donc maintenir en mémoire de travail l'information correspondante) le temps d'en mener une autre à terme, avant de revenir à la première – autrement dit, pour contrôler l'activation de sous-épisodes imbriqués dans le comportement en cours. Il permettrait d'allouer successivement les ressources cognitives aux tâches (ou épisodes) concurrentes (Koechlin *et al.*, 1999). En psychologie cognitive, ce type de contrôle est nécessaire par exemple lorsque plusieurs tâches doivent être coordonnées (*multitasking*) – capacité déficitaire chez certains patients porteurs de lésions préfrontales (cf. Burgess, 2000).

Dans l'exemple du téléphone proposé par Koechlin, notre ami peut modifier sa demande en souhaitant tout compte fait répondre au prochain appel (instruction nouvelle) avant de nous laisser le soin de répondre aux suivants. La relation temporelle entre les informations ainsi mises en suspens (l'on doit répondre au téléphone après le prochain appel) et l'action finalement exécutée correspond selon Koechlin à la dimension « polychronique » du contrôle cognitif. Elle intéresserait principalement le cortex fronto-polaire latéral (Koechlin *et al.*, 2000; Koechlin, (sous presse)).

Corrélats cérébraux : IRMf

Koechlin suppose que le contrôle cognitif covarie avec la quantité d'information nécessaire à la sélection de l'action (hypothèse proposée par Berlyne, 1957 ; d'après Koechlin *et al.*, 2003). (La théorie de l'information proposée par Shannon lie la quantité d'information véhiculée par un évènement à sa probabilité d'occurrence: moins l'évènement était attendu, plus sa survenue est porteuse d'information (Shannon, 1948).) Ce lien entre quantité d'information et « quantité de contrôle » s'appliquerait aux différents niveaux de contrôle cognitif du modèle proposé par Koechlin. Ce dernier relierait ainsi les composants de son modèle à un paramètre mesurable en imagerie cérébrale. En effet, la quantité d'information traitée localement par une région du cerveau serait reflétée par son activation (mesurée via la variation du débit sanguin). S'appuyant sur ces hypothèses, des expériences menées par Koechlin en IRMf ont ainsi étayé l'architecture anatomo-fonctionnelle proposée : l'activation des régions situées d'arrière en avant le long du cortex frontal latéral corrélerait avec la quantité d'information liée temporellement à l'action de manière de plus en plus élaborée (correspondant respectivement aux contrôles sensoriel, contextuel, épisodique (Koechlin *et al.*, 2003) et au niveau du branching (Koechlin *et al.*, 1999)).

De plus, le contrôle top-down envisagé dans son modèle se traduirait par un effet additif des différents types de contrôle, et donc de l'activation cérébrale, des régions antérieures vers les régions postérieures. Koechlin a mis en évidence une telle additivité pour les contrôles sensoriel, contextuel, et épisodique (Koechlin *et al.*, 2003). Ainsi, l'activation mesurée dans les régions prémotrices (qui implémenteraient le contrôle sensoriel mais recevraient des signaux des aires supérieures le cas échéant) varierait avec l'information apportée par le stimulus, mais aussi par le contexte et l'épisode ; l'activation mesurée dans le cortex préfrontal latéral postérieur (correspondant au contrôle contextuel et recevant des signaux de la région supérieure) varierait avec l'information relative au contexte et à l'épisode ; enfin, dans ce paradigme, l'activation mesurée dans le cortex préfrontal latéral antérieur ne serait affectée que par l'information liée à l'épisode. Les temps de réponse des volontaires présentaient également un caractère additif : ils variaient linéairement avec la somme de la demande en contrôle sensoriel et cognitif (mesurée via la quantité d'information) (Koechlin *et al.*, 2003).

Les données obtenues par cet auteur arguent ainsi en faveur d'une organisation cérébrale hiérarchique des représentations, imbriquées, comparable à celle proposée par Grafman auparavant (cf. ci-dessus). Selon Koechlin, cette organisation s'articulerait autour de la structure temporelle des relations entre l'information utilisée et l'action sélectionnée, et non selon la complexité des relations entre événements ou la charge en mémoire de travail (Koechlin *et al.*, 2003).

Enfin, Koechlin a récemment lié son modèle du contrôle cognitif en cascade au contrôle hiérarchique des plans d'action évoqués par des signaux externes. Ce contrôle hiérarchique des plans d'actions peut être décomposé en au moins trois niveaux imbriqués (Dehaene et Changeux, 1997). Le premier niveau permet la réalisation des actes moteurs uniques (via des associations sensorimotrices) et correspondrait au contrôle sensoriel. Le second niveau permet le contrôle de regroupements d'actions simples (*chunks*), correspondant par exemple à des séquences d'actions unitaires ou des ensembles associations sensorimotrices. Le troisième niveau administre les ensembles « superordonnés » d'actions, composés d'ensembles de séquences ou de regroupements simples (Dehaene et Changeux, 1997 ; Koechlin *et al.*, 2002). Ces deux niveaux de contrôle, informés par des signaux présents au moment de sélectionner l'action, correspondraient au contrôle contextuel dans le modèle en cascade (voir la figure I.12) (Koechlin, (sous presse)).

Discussion

Au contraire des approches décrites dans les sections précédentes, les travaux de Koechlin soumettent au test empirique certaines prédictions de son modèle, par un dessin expérimental *ad hoc*. Ses résultats suggèrent notamment que le contrôle *top-down* impliqué dans les fonctions exécutives obéirait au principe de « subsidiarité » : les niveaux supérieurs de contrôle ne seraient mis en jeu que lorsque la sélection de l'action ne peut être efficacement réalisée par les niveaux inférieurs (Koechlin, (sous presse)). Notons que sur le plan biologique, ce principe d'économie s'applique de manière variable selon les organes du corps ; le cerveau pourrait aussi bien y échapper en montrant une grande redondance de l'information traitée à travers les régions. Pour sa part, l'hypothèse de Koechlin pourrait résonner avec la notion d'effort demandé par le contrôle cognitif (autrement dit, avec le coût présumé important de cette fonction, qui serait donc utilisée au minimum). En filigrane se pose la question des caractéristiques d'un mécanisme de contrôle minimal (sorte de « mode veille » du système), qui demeurerait activé dans les situations les plus routinières, de manière à intégrer les actes et perceptions de l'individu (et, probablement, participer à (ou de) sa subjectivité).

De plus, les résultats obtenus par Koechlin suggèrent un lien entre quantité d'information traitée et contrôle exécutif. Plus précisément, la hiérarchie des traitements engagés en réponse aux signaux extérieurs serait organisée selon la structure temporelle des relations entre ces signaux et l'action. S'il est probable que le niveau de complexité (ou la hiérarchie) des relations entre évènements influence de manière déterminante la demande de contrôle pour sélectionner l'action, l'attribution de cette valeur explicative à la dimension temporelle en particulier pose question. Il parait en effet difficile de considérer l'occurrence et donc les relations entre évènements hors du

temps… Autrement dit, il est possible que le temps soit un facteur parmi d'autres de complexité des relations entre items manipulés pour contrôler l'action, et que cette complexité elle-même constitue le facteur clé influençant la demande de contrôle. (Cette réserve s'appliquait déjà aux hypothèses de Fuster, voir ci-dessus.)

Toujours est-il que, plus généralement, l'information liée aux signaux extérieurs pourrait effectivement fournir une explication computationnelle et causale du concept de contrôle cognitif lié à ces signaux (Berlyne, 1957, d'après Koechlin *et al.*, 2003). Par cette conclusion, Koechlin propose un parallèle formel entre les lois psychophysiques relatives à la perception humaine et celles -encore peu connues- gouvernant le contrôle exécutif. Parallèle attrayant : pourrait-on réduire à quelques dimensions essentielles la notion de contrôle cognitif? Dans certaines situations d'apprentissage, ce contrôle peut diminuer à mesure que le sujet connait mieux la tâche, alors même que l'information véhiculée par les signaux de l'environnement reste inchangée (par exemple, lors de l'apprentissage d'un ensemble d'associations stimulus-réponses). La quantité d'information permettant de sélectionner l'action n'explique donc pas, dans ce cas, les variations du contrôle exécutif. En fait, la diversité des situations impliquant le contrôle cognitif (à en croire notamment l'abondante littérature) recouvre probablement des mécanismes distincts, qu'il conviendrait de considérer séparément. C'est l'une des qualités de l'approche de Koechlin.

Outre l'apprentissage (ou la nouveauté d'une tâche – au demeurant difficilement quantifiable), la récompense semble jouer un rôle fondamental dans le contrôle exécutif de l'action -celui-ci étant généralement lié à la réalisation d'un objectif (voir section II. de cette introduction).
L'intégration de cette dimension motivationnelle est par conséquent nécessaire à la construction d'une architecture computationnelle proche de celle réalisée dans le cerveau. Les modèles décrits ci-dessous s'inscrivent dans cette exigence d'une description « biologiquement plausible » des fonctions cognitives.

I. 2.2.7 Dehaene et Changeux (1998, 2000) : l'espace de travail global

Dehaene et Changeux abordent les mécanismes du contrôle exécutif à travers cette question: comment les stratégies d'action sont-elles évaluées par les neurones du cortex préfrontal afin d'adopter le comportement le plus approprié au contexte (Dehaene et Changeux, 2000) ? Leur démarche est axée sur les relations entre l'organisation biologique du cerveau humain et les fonctions cognitives (Changeux et Dehaene, 1989). Cette architecture fonctionnelle cérébrale est considérée à des niveaux multiples, du niveau moléculaire, cellulaire, des circuits de neurones (en réunissant des milliers voire des millions) à celui des relations entre circuits distincts (ou « méta-circuit », correspondant probablement à la mise en œuvre des opérations cognitives). Ces niveaux interagiraient en suivant le schéma général darwinien de variation-sélection. Ce cadre propose l'existence de mécanismes générateurs de diversité à chaque niveau. Certaines formes seraient sélectionnées ou stabilisées de par leur fonction, c'est-à-dire leurs effets au niveau supérieur (Simon, 1969; d'après Changeux et Dehaene, 1989). L'un des aspects remarquables de l'approche de Dehaene et Changeux est l'application de ce cadre à l'interaction entre le système nerveux et le monde, non seulement durant son développement, mais aussi au cours de la vie adulte via les représentations mentales (considérées comme des états d'activité d'ensembles neuronaux Changeux et Dehaene, 1989).

Selon ces auteurs en effet, le cerveau générerait activement des hypothèses variées (ou « pré-représentations ») en permanence, et les testerait sur le monde extérieur et l'information somatique interne – cherchant ainsi à réaliser un appariement (*matching*) de ces pré-représentations avec ses perceptions. Le cortex préfrontal en particulier coderait des règles comportementales qui seraient sélectionnées ou rejetées après évaluation par le signal de récompense.

Modèle de l'espace de travail

En 1998, Dehaene et Changeux ont proposé avec Kerszberg un modèle de réseau neuronal implémentant ces mécanismes, et constituant le développement de modélisations antérieures (Dehaene et Changeux, 1989; Dehaene et Changeux, 1991; Dehaene et Changeux, 1997; Dehaene *et al.*, 1998). Au champ de l'évaluation et de la sélection de l'action s'ajoute alors un questionnement plus particulier à leur approche : en quoi une tâche requérant un effort mental conscient se distingue-t-elle d'activités au moins aussi complexes sur le plan computationnel (telle que la lecture), mais n'engageant pas un tel effort de la part du sujet? De fait, les tâches

qu'accompagne la sensation d'effort mental sont aussi celles que l'on lie généralement au cortex préfrontal. Les tests de la Tour de Londres et de Stroop, le W.C.S.T. (cf. ci-dessus), le calcul mental, ou des tâches nécessitant de différer la réponse réclament en effet une focalisation attentionnelle et un contrôle conscient. Mais loin de l'idée d'une région cardinale de projection, ces paradigmes impliqueraient en réalité des régions cérébrales distribuées (voir par exemple I.2.2.2, le fractionnement du système attentionnel superviseur de Norman et Shallice).

Dehaene et ses collaborateurs proposent un modèle d'organisation cérébrale permettant de mobiliser et coordonner les différentes aires mises en jeu lors de l'exécution d'une tâche cognitive (Dehaene *et al.*, 1998). Ils distinguent deux « espaces computationnels » au sein du cortex cérébral. Le premier correspondrait à un ensemble de sous-systèmes (ou « processeurs ») spécialisés, parallèles, traitant l'information extraite du monde extérieur de manière modulaire ou encapsulée au sein d'aires cérébrales spécifiques. Un tel traitement pourrait atteindre des niveaux complexes, accédant par exemple à des informations de type catégoriel ou sémantique ; il permettrait de réaliser une grande variété de tâches de manière automatique (Mesulam, 1998).

Le deuxième espace serait constitué d'un ensemble distribué de neurones possédant une connectivité à longue distance ; ces projections horizontales entre neurones homologues permettraient d'interconnecter des aires multiples, spécialisées, distribuées, de manière flexible et dynamique. L'activation de ce réseau permettrait de mener à bien les tâches non routinières, pour lesquelles la mise en jeu des seuls processeurs serait insuffisante ; elle s'accompagnerait d'une sensation d'effort conscient. Les neurones de cet « espace de travail global » (*global workspace*) mobiliseraient ainsi, *via* leurs projections verticales, différentes catégories de processus, en particulier perceptifs, de programmation motrice, de mémoire à long terme, d'évaluation et d'attention (voir figure I.13). Seul un sous-ensemble de ces processeurs pourrait être activé à chaque instant. Ce patron d'activations pourrait ensuite rester actif (stabilisé par un jeu de connections mutuelles excitatrices), ou alors être remplacé (en cas d'évaluation négative ou de chute de l'attention). On assisterait ainsi à une succession d'états de l'espace de travail global ; ce dernier constituerait de ce fait un générateur de diversité actif testant continuellement ses « pré-représentations » sur le monde extérieur.

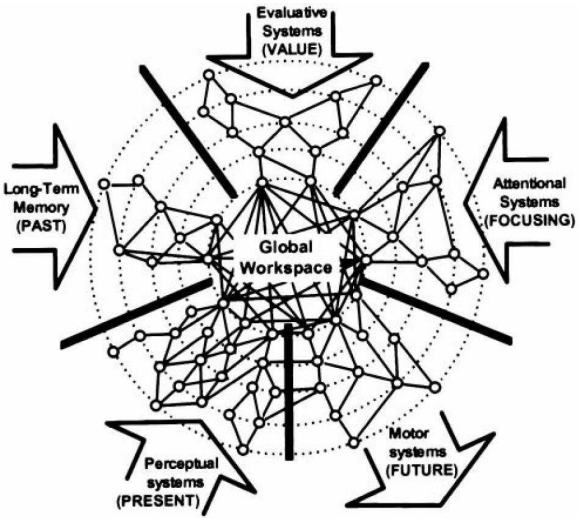


Figure I.13. L'espace de travail global proposé par Dehaene et Changeux (D'après Dehaene *et al.*, 1998).

La sélection des représentions pertinentes pour l'action en cours serait influencée en particulier par des mécanismes d'évaluation, non seulement vis-à-vis du monde extérieur, mais aussi, dans certaines situations, vis-à-vis du monde intérieur. Un mécanisme d'auto-évaluation permettrait en effet d'examiner certaines intentions motrices sur la base des expériences préalables (Dehaene et Changeux, 1991). Le système s'affranchirait ainsi de la nécessité de les tester explicitement dans l'environnement, accélérant l'apprentissage de la tâche (en accord notamment avec la théorie de l'apprentissage proposée par Sutton et Barto, 1998) (cf. section II. ci-dessous). L'activité des neurones de l'espace de travail serait également modulée par des signaux ascendants de vigilance globaux (en partie liés à la récompense).

Simulations

La figure I.14 illustre la structure de la simulation informatique du modèle proposé par Dehaene et ses collaborateurs, appliquée au test de Stroop [*] (Dehaene *et al.*, 1998). Cette architecture était composée d'assemblées distinctes : les systèmes d'entrée de l'information, les processeurs spécialisés (en l'occurrence, dans l'extraction de la couleur ou du mot, et dans la réponse verbale), l'espace de travail, et les systèmes de vigilance et de récompense. Ces assemblées étaient constituées d'unités excitatrices et inhibitrices, chacune correspondant à une centaine de neurones corticaux. Les unités excitatrices intégraient les informations ascendantes – caractérisant leur fonction – et descendantes – modulatrices, capables d'amplifier ou de supprimer leur activité (*gating* attentionnel).

[*] Cette tâche a été décrite ci-dessus dans la section I.2.2.4.

Des connections directes entre processeurs unissaient les informations d'entrées (couleur ou mot) à l'effecteur de la réponse (dénomination). Les connections entre extraction du mot et dénomination étaient plus fortes que celles entre extraction de la couleur et dénomination, traduisant l'usage prépondérant de la lecture dans la vie quotidienne. Une récompense était délivrée au système en fonction de la tâche en cours (dénomination de la couleur, ou du mot). Elle influençait la force de certaines connections, renforçant ainsi certaines associations entre stimuli et réponses, et modulant la stabilité globale de l'espace de travail (Dehaene et Changeux, 1989).

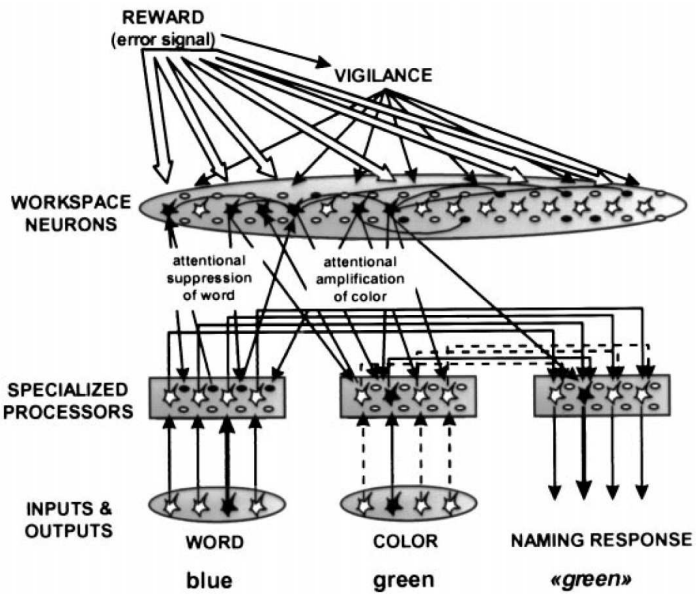


Figure I.14. Architecture du réseau simulé par Dehaene et ses collaborateurs. Se rapporter au texte pour les explications (D'après Dehaene *et al.*, 1998).

Les simulations ont dans un premier temps soumis le réseau à des versions routinières du test de Stroop – c'est-à-dire ne nécessitant pas d'effort conscient chez les sujets humains, dans la mesure où la lecture du mot n'interfère que très peu avec la réponse. Les résultats montrent que la simple activation des processeurs spécialisés est alors suffisante, sans mise en jeu des unités de l'espace de travail.

La situation non routinière – nécessitant d'inhiber la lecture du mot, et réalisée au prix d'un effort conscient chez les sujets humains – se caractérisait en revanche par une importante activation du réseau de l'espace de travail. Au cours d'une première phase, le système « découvrait » un changement de règle de réponse : celle employée auparavant n'était plus récompensée. Il explorait alors diverses règles possibles, correspondant à différents « patterns » (ensembles ou schémas) d'activations des unités au sein de l'espace de travail global. Cette phase de recherche, marquée par de nombreuses erreurs, prenait fin lorsque le système découvrait un pattern d'activation de l'espace

de travail permettant de réaliser correctement la tâche. Celui-ci était caractérisé par une connectivité spécifique avec les processeurs spécialisés, permettant d'amplifier les processeurs pertinents (consacrés à l'extraction de la couleur et à sa dénomination), et d'inhiber les processeurs relayant des informations interférentes (extraction du mot).
Cette phase d'exécution correcte nécessitait un état d'activité stable de l'espace de travail – lié selon les auteurs à la sensation d'effort conscient chez l'homme ; toute diminution de ce contrôle était sanctionnée par une erreur, qui induisait immédiatement sa réactivation.

L'exécution de la tâche se routinisait ensuite peu à peu, à mesure que se renforçaient les connections entre les processeurs pertinents. Les périodes de réussite sans activation de l'espace de travail devenaient de plus en plus longues ; finalement, le réseau des processeurs seul devenait suffisant pour réaliser la tâche.

Les simulations effectuées par Dehaene, Changeux et Kerszberg ont ainsi souligné différentes phases d'activation du système en fonction de la période de la tâche. Ces phases caractériseraient les neurones de l'espace de travail global (Dehaene *et al.*, 1998; Dehaene et Changeux, 2000). Une telle dynamique d'activation a été décrite en particulier au sein du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur (Raichle *et al.*, 1994; Paus *et al.*, 1998). De plus, Dehaene et ses collaborateurs prédisent une relation de corrélation entre le niveau d'engagement dans l'espace de travail d'une aire cérébrale donnée (c'est-à-dire, sa proportion de neurones appartenant à cet espace) et la quantité de ses connections à longue distance (reflétée notamment par son organisation laminaire) – relation que les progrès des méthodes de neuroimagerie en particulier devraient permettre d'élucider. Sur la base des données d'imagerie cérébrale mais également de données histologiques (reflétant de telles connections) et d'électrophysiologie, ces auteurs suggèrent un rôle clé du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex cingulaire antérieur, et des régions pariétales inférieures dans l'espace de travail (Dehaene *et al.*, 1998).

Discussion

L'architecture formelle de neurones distribués que proposent Dehaene et ses collaborateurs constitue ainsi la réalisation mathématique de théories neurobiologiques. Leur modèle souligne et formalise en particulier le rôle fondamental de la récompense dans les processus d'évaluation, de décision et d'apprentissage. Nous reviendrons sur cette interaction dans la discussion du modèle de Miller et Cohen ci-dessous.

Le modèle de l'espace de travail global envisage plus spécifiquement un aspect du traitement de la récompense jusque là peu exploré dans les théories du contrôle exécutif, en proposant l'existence d'un système capable de tester les intentions motrices de manière implicite (fondé sur la mémoire), sans prendre le risque de les réaliser par le comportement. Il implémenterait ainsi une capacité de simulation mentale élémentaire, facilitant notamment l'apprentissage. Ce système est comparable au signal d'erreur de prédiction de la récompense intervenant dans des algorithmes d'apprentissage (Schultz *et al.*, 1997 ; Sutton et Barto, 1998) (voir section II.). Cette hypothèse me semble particulièrement pertinente dans l'étude du cortex préfrontal. A l'instar des systèmes de *gating* qui déterminent quelle information va être prise en compte, ce processus de simulation mentale établirait en effet un pont entre le contrôle du comportement et l'un des aspects fondamentaux de la cognition humaine (et probablement d'autres espèces, à des degrés divers): la capacité de distanciation par rapport au monde extérieur. Le cortex préfrontal semble jouer un rôle clé dans cette capacité, en atteste le syndrome de dépendance à l'environnement fréquemment observé chez les patients porteurs de lésions préfrontales (Lhermitte, 1986). Ces patients présentent un comportement inapproprié car davantage guidé par l'environnement que par les plans internes ou les buts (par exemple, se préparer pour se coucher alors que l'on se trouve dans la chambre d'autrui) – et ce en dépit de leur perception, puisqu'ils le décrivent a posteriori comme volontaire. En cherchant à modéliser les mécanismes – même élémentaires – permettant à l'individu une certaine réflexivité, on ferait ainsi un pas vers une meilleure compréhension des bases cérébrales du libre-arbitre[*].

Plus généralement, l'intégration du signal de récompense aux mécanismes de sélection des représentations confère au modèle de Dehaene et ses collaborateurs un certain degré d'auto-organisation : le système est capable de mener à bien la tâche par essais et erreurs, sans qu'intervienne un système supérieur de supervision indéfini.

Des développements paraissent en revanche nécessaires au modèle actuel de l'espace de travail afin de rendre compte du choix de l'action (ou d'un ensemble d'actions) dans des situations plus complexes, telles que des changements de règle indiqués par un signal extérieur, la nécessité de planifier ou encore la mise en suspens d'une tâche pour en réaliser une autre (le *branching* étudié par Koechlin, cf. la section I. 2.2.6 ci-dessus).

Un tel développement pourrait être lié à celui d'une organisation hiérarchique au sein même de l'espace de travail. Les neurones de cette assemblée sont en effet placés au même niveau de la

[*] …et probablement de la conscience. Celle-ci semble étroitement liée au contrôle exécutif ; ce travail de thèse s'est cependant focalisé sur ce dernier, laissant de côté la vaste question des mécanismes de la subjectivité.

hiérarchie du traitement de l'information. Des considérations d'ordre phylogénétique (ces neurones équivalents seraient-ils « co-apparus » en diverses régions cérébrales ?) comme computationnel (comment faire face à des relations complexes entre environnement et action ?) peuvent cependant suggérer un certain niveau d'organisation hiérarchique au sein d'un espace de travail cérébral. Celui-ci pourrait être composé de plusieurs circuits spécialisés et imbriqués, à l'instar d'un modèle antérieur proposé par Dehaene et Changeux pour résoudre la tâche de la Tour de Londres (Dehaene et Changeux, 1997).

Enfin, des développements du modèle de l'espace de travail global pourraient permettre de rendre compte non seulement de l'apprentissage d'une tâche mais aussi de sa généralisation à de nouvelles situations. Les collaborateurs du groupe de Jonathan Cohen ont récemment proposé un tel modèle, que nous décrirons ci-dessous comme le développement de la théorie du cortex préfrontal proposée par ces auteurs (Miller et Cohen, 2001; Rougier *et al.*, 2005). Nous examinerons également les similitudes de leur approche avec celle de Dehaene et Changeux.

I. 2.2.8 Miller et Cohen (2001) : l'activation guidée

Selon Miller et Cohen, l'enjeu d'une théorie du cortex préfrontal est de rendre compte non seulement des comportements coordonnés et dirigés vers un but, mais aussi de leur variété et de leur flexibilité (Miller et Cohen, 2001). Ils partent d'un principe fondamental, régissant le traitement cognitif au sein du cerveau : son caractère compétitif. Différentes voies (*pathways*), véhiculant différentes sources d'information, rivaliseraient pour leur expression comportementale ; les gagnantes seraient celles possédant les sources de soutien (ou de biais) les plus importantes. Cette idée, déjà présente dans des travaux publiés par Moran et Desimone en 1985, avait ensuite été articulée au sein d'un modèle proposé par Desimone et Duncan pour rendre compte de l'attention visuelle (Moran et Desimone, 1985; Desimone et Duncan, 1995). Si ces études avaient déjà souligné l'influence probable de cette région cérébrale dans ce mécanisme de « compétition biaisée », Miller et Cohen étendent cette notion, et en font le mécanisme fondamental par lequel le cortex préfrontal exercerait un contrôle sur de nombreux processus, afin de guider le comportement (Miller et Cohen, 2001).

Leur hypothèse est en effet la suivante : les fonctions cognitives généralement attribuées au cortex préfrontal dépendraient de la représentation de règles, d'objectifs et de procédés sous forme de patrons d'activité, qui influeraient sur le traitement réalisé au sein des autres régions cérébrales. Ces signaux de biais guideraient ainsi le flux d'activité neuronale le long des voies de traitement

cognitif, établissant les appariements (ou *mappings*) pertinents entre informations afférentes, états internes, et information efférentes nécessaires pour mener à bien la tâche en cours. Cette « activation guidée » jouerait un rôle particulièrement important lorsque les stimuli sont ambigus – c'est-à-dire, lorsqu'ils activent plus d'une représentation d'information afférente – ou lorsque plusieurs réponses sont possibles et que la réponse appropriée est en compétition avec des alternatives plus fortes.

Une implémentation élémentaire

La conception de Miller et Cohen trouverait sa réalisation dans différents modèles de réseaux de neurones issus de la littérature (Dehaene et Changeux, 1989; Levine et Prueitt, 1989; Dehaene et Changeux, 1991; Cohen et Servan-Schreiber, 1992) (; ; ; ; Braver *et al.*, 1995). Ceux-ci comportent en effet un ensemble d'unités « de règle » facilitant une réponse différente de celle qui est le plus fortement associée au stimulus ; ces unités ne réalisent pas les appariements proprement dits entre informations afférentes et efférentes, mais influencent d'autres unités responsables de ces appariements.

Le modèle du test de Stroop proposé par Cohen en 1990 et illustré par la figure I.15 ci-dessous constitue ainsi une implémentation élémentaire du modèle de l'activation guidée (Cohen *et al.*, 1990). Il est constitué de deux ensembles d'unités traitant l'information d'entrée (couleur ou mot), d'un ensemble représentant les réponses verbales possibles (« vert » ou « rouge »), et de deux ensembles d'unités intermédiaires réalisant le lien entre informations afférentes et réponses. Les connections responsables de la lecture du mot sont plus fortes que celles permettant de dénommer la couleur, du fait d'un usage plus important. Lorsqu'un stimulus dont les attributs sont en conflit (par exemple, le mot « vert » écrit en rouge) est présenté au système, l'information circulant le long de la voie de la lecture du mot gagne donc la compétition: le modèle répond par le mot.

Pour que la voie plus faible de dénomination de la couleur soit engagée, un ensemble supplémentaire d'unités est nécessaire. Connectées aux unités intermédiaires, ces unités de contrôle leur fournissent un signal additionnel rendant la compétition plus efficace. Ce mécanisme correspond au contrôle attentionnel *top-down* postulé par Desimone et Duncan dans leur modèle de la compétition biaisée (Desimone et Duncan, 1995). Miller et Cohen suggèrent que les unités de contrôle de ce modèle de Stroop correspondent au rôle des neurones du cortex préfrontal.

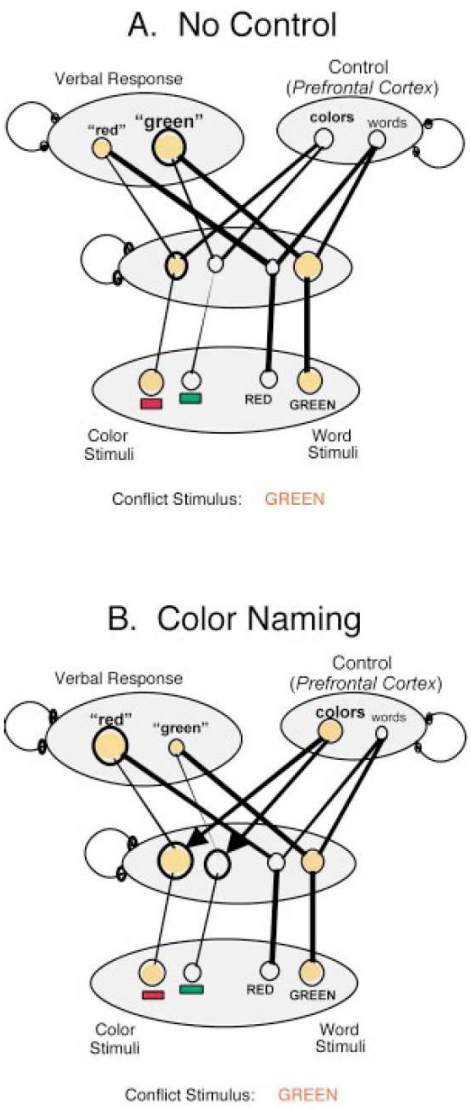
Ils rapprochent ainsi la fonction du cortex préfrontal de celle d'un opérateur d'aiguillage des voies de chemins de fer. Le cerveau est imaginé comme un ensemble de voies ferrées (les connections cérébrales) reliant différentes origines (les stimuli) à des destinations (les réponses).

L’objectif est d’amener les trains (l’activité véhiculant l’information) à leur destination propre de la manière la plus efficace possible et en évitant les collisions. Lorsque le chemin est évident (un train s’acheminant vers sa destination sans risque d’en heurter un autre), aucune intervention n’est nécessaire (le comportement peut être réalisé de manière automatique et ne reposera pas sur le cortex préfrontal). En revanche si deux trains doivent traverser le même tronçon de voie ferrée, une coordination est nécessaire pour les guider sans heurt.

Miller et Cohen envisagent les patrons d’activité du cortex préfrontal comme une carte spécifiant quel ensemble de « rails » est nécessaire pour résoudre la tâche. Cette région jouerait donc un rôle de modulation plutôt que de transmission : les voies entre entrée et sortie de l’information ne le « traverseraient » pas, mais impliqueraient des régions plus postérieures et/ou sous-corticales.

Cette fonction ne serait en outre pas restreinte aux appariements entre stimuli et réponses, mais s’appliquerait également aux appariements impliquant des états internes (correspondant aux pensées, souvenirs, émotions…). Les représentations du cortex préfrontal pourraient ainsi être considérées comme l’implémentation neuronale de l’information guidant la sélection attentionnelle, des indices permettant la récupération en mémoire, des règles, ou des objectifs à atteindre, selon que leur influence intéresse des processus sensoriels, des processus internes, le comportement en cours, ou encore son objectif. En d’autres termes, l’activation guidée opérée par le cortex préfrontal serait responsable d’une grande diversité de fonctions cognitives, telles que l’attention sélective, l’inhibition comportementale, le comportement dirigé vers un but ou obéissant à des règles.

Figure I.15. Illustration du modèle de l'activation biaisée proposé par Miller et Cohen (2001) : modèle computationnel du test de Stroop de Cohen *et al.* (1990). Voir le texte pour les explications (D'après Miller et Cohen, 2001).



En postulant l'implication de cette région dans le maintien d'un type particulier d'information – objectifs et règles – contrôlant à distance l'utilisation d'autres types d'information, Miller et Cohen rendraient également compte du rôle du cortex préfrontal dans la mémoire de travail. Cette conception expliquerait ainsi les données arguant de manière apparemment contradictoire en faveur d'un rôle du cortex préfrontal dans la *manipulation* de l'information en mémoire de travail ou dans son *maintien* (dans le modèle de la mémoire de travail proposé par Baddeley, 1986 ; Goldman-Rakic, 1987; voir par exemple Gathercole, 1994).

Par ailleurs, la théorie de l'activation guidée interprète d'une manière spécifique les « apparentes » dissociations fonctionnelles entre régions du cortex préfrontal. Différentes régions préfrontales exerceraient leur influence – notamment inhibitrice – sur différents types de représentations, via des signaux de biais variés. Par exemple, les stimuli appétitifs, sociaux, ou émotionnels (activant généralement le pan orbital du cortex préfrontal), plus susceptibles de provoquer des réactions réflexives et parfois inappropriées, donneraient lieu à une forte compétition

entre représentations. Les stimuli plus « cognitifs » au contraire, tels que la structure ou la localisation d'un objet (impliquant particulièrement le cortex préfrontal dorsal) engageraient des réponses dont les forces seraient moins asymétriques. L'impression d'un rôle spécifique du cortex préfrontal orbital dans l'inhibition s'expliquerait donc par son engagement plus important pour favoriser les processus pertinents face à la compétition d'alternatives plus fortes.

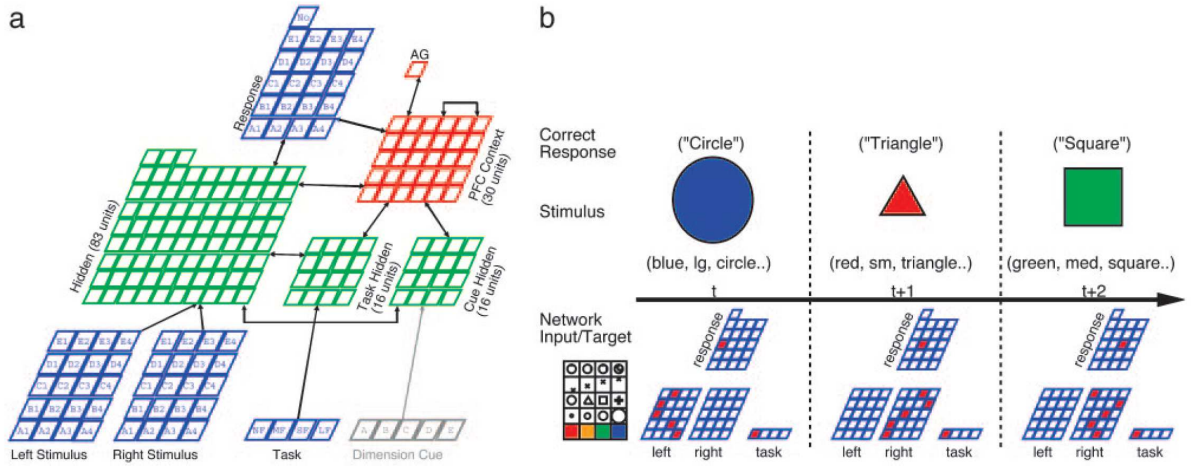
Enfin, la flexibilité du système proposé par Miller et Cohen exige des mécanismes d'actualisation et de maintien de l'information pertinente pour le comportement en cours. Les afférences dopaminergique provenant du mésencéphale pourraient jouer un rôle clé dans ce processus, en régulant l'accès de l'information aux représentations actives au sein du cortex préfrontal (« *gating* »), et en la protégeant contre les interférences (Cohen *et al.*, 1996; Durstewitz *et al.*, 1999; Durstewitz *et al.*, 2000).

De plus, le signal dopaminergique est généralement associé au traitement de la récompense, et à l'apprentissage associatif par renforcement (c'est-à-dire, l'apprentissage d'une relation temporelle ou causale entre évènements sensoriels et/ou moteurs impliquant une récompense) (Schultz *et al.*, 1997) (voir ci-dessous, section II).

Les projections dopaminergiques dans le cortex préfrontal pourraient donc intervenir dans deux processus (et, éventuellement, *via* des mécanismes communs) : l'activation des représentations potentiellement pertinentes pour la tâche en cours, et le renforcement des connections entre ces représentations. Selon Miller et Cohen, un système possédant cette double capacité serait non seulement capable d'apprendre pendant qu'il active les représentations, mais pourrait également être capable d'apprendre *quand* les activer. Cette propriété d'auto-organisation et d'autorégulation lui permettrait de résoudre la tâche sans recourir à un hypothétique système supérieur de supervision.

Notons que des travaux récents s'attachent à tester la capacité d'un modèle intégrant ces deux types de mécanismes à réaliser des formes plus abstraites de raisonnement. Rougier et ses collaborateurs ont ainsi entraîné le réseau neuronal schématisé figure I.16 à réaliser plusieurs tâches simples avec un ensemble de stimuli visuels (variant par leur taille, leur couleur, leur forme, etc. Rougier *et al.*, 2005). Une tâche donnée n'était répétée qu'avec un sous-ensemble réduit de ces stimuli ; elle était ensuite testée avec les stimuli utilisés dans les autres tâches. Le modèle se montrait capable de réaliser la tâche sur le nouvel ensemble, faisant preuve d'un certain niveau de généralisation. Celle-ci était corrélée à l'activation d'un ensemble d'unités au sein du réseau, encodant spécifiquement la dimension pertinente du stimulus (voir figure). Le modèle de Rougier et

ses collaborateurs était également capable de réaliser les tests de Stroop et le WCST avec les mêmes stimuli.



<u>Figure I.16.</u> Un modèle intégrant le signal de renforcement par la récompense et le gating (D'après Rougier *et al.*, 2005). Modèle et exemples de stimuli. (a) Le modèle avec le système préfrontal complet. Les stimuli sont présentés en deux localisations possibles (droite, gauche). Les lignes représentent différentes dimensions du stimulus (couleur, taille, forme, etc., étiquetées de A à E), et les colonnes représentent différents attributs (rouge, orange, vert et bleu, petit, moyen, etc., numérotés de 1 à 4). Les autres informations afférentes incluent une afférence de tâche indiquant la tâche à réaliser (NF, *name feature* (dénomination de l'attribut) ; MF, *match feature* (appariement) ; SF, plus petit attribut ; LF, plus grand attribut), et, pour la condition « instruite » (utilisée pour contrôler le manque de maintien de l'information dans les réseaux non préfrontaux), un signal indiquant la dimension pertinente en cours. Les réponses sont générées *via* la couche de sortie, qui possède des unités pour les différents attributs des stimuli, ainsi qu'une unité « non » signalant le non-appariement dans la tâche d'appariement. Les couches cachées représentent des réseaux corticaux postérieurs associés à différents types d'afférences (visuelle et verbale). L'unité AG est l'unité de *gating* adaptatif, fournissant un signal dynamique de gating basé sur les différences temporelles (TD) à la couche préfrontale de contexte. Les poids au sein de l'unité AG apprennent via le mécanisme de TD, tandis que tous les autres poids apprennent en utilisant un algorithme combinant notamment des mécanismes standards hebbiens et guidés par la récompense avec un principe de compétition à l'intérieur des couches. (b) Exemples de stimuli et de réponses correctes pour l'une des tâches (NF) à travers trois essais lorsque la règle en cours consiste à se focaliser sur la dimension de la forme (la même règle était fixe pendant 200 essais pour permettre aux réseaux de s'adapter à chaque règle). Les patrons d'afférences et de cible correspondants au sein du réseau sont montrés sous chaque essai ; la signification des unités figure en bas à gauche. Le réseau doit maintenir la règle de dimension en cours pour répondre correctement.

Les mécanismes biologiques sous-jacents n'ont cependant pas été questionnés par le modèle de Rougier et ses collaborateurs. De l'articulation avec les données issues des neurosciences – et en particulier celles qui concernent la dopamine et sont abordées ci-dessous – dépend l'avenir de ce type d'approche au demeurant très prometteuse.

Discussion

La théorie proposée par Miller et Cohen offre donc un cadre unifié visant à rendre compte de l'implication du cortex préfrontal dans un grand nombre de fonctions cognitives. L'hypothèse qu'une région aussi hétérogène, notamment sur le plan architectonique, puisse exercer une fonction cardinale, pose cependant question. Le cortex préfrontal a-t-il pu se développer, au cours de l'évolution des espèces, de cette manière homogène, suivant la logique d'un seul principe ?
Une conception plus parcimonieuse pourrait envisager cette fonction comme l'une des versions possibles du caractère associatif des différentes aires composant le cortex préfrontal, associée à un sous-ensemble (seulement) des neurones préfrontaux. (On se rapproche alors de la vision de Dehaene *et al.*, 1998).

La théorie proposée par Miller et Cohen pose également la question de l'organisation des connaissances, et en particulier dans le temps. La planification d'actions futures et leur séquençage sont des aspects ignorés par le modèle de l'activation biaisée dans son état actuel. Ses auteurs suggèrent cependant que de tels plans ne soient pas maintenus par le cortex préfrontal mais stockés ailleurs et activés au moment opportun. Cette hypothèse est en désaccord avec les approches de Grafman et de Koechlin, qui envisagent une organisation hiérarchique de telles représentations au sein du cortex préfrontal (Grafman, 1989 ; Koechlin *et al.*, 2003) (voir ci-dessus). On peut cependant espérer que ces deux types d'approches se réconcilient dans une certaine mesure à l'avenir, le modèle d'organisation proposé par Koechlin pouvant décrire les signaux de contrôle implémentés au sein du cortex préfrontal.

Notons que ces différences soulignent la distinction entre deux types de modèles du cortex préfrontal. Les uns se sont attachés à rendre compte de l'organisation des connaissances et des plans d'actions (tels que Grafman, 1989; et Koechlin *et al.*, 2003), les autres des mécanismes de sélection de tels plans (tels que Dehaene *et al.*, 1998; et Miller et Cohen, 2001). L'un des défis des approches futures consistera à concilier ces deux niveaux d'explication du contrôle exécutif.

Enfin, et en dépit d'abords différents, l'approche de Miller et Cohen possède des similitudes avec celle de Dehaene et Changeux (décrit ci-dessus). Ces derniers ont en effet également intégré à leur modèle de réseau neuronal, capable de maintenir des représentations actives, des mécanismes d'apprentissage par renforcement, ainsi que de « *gating* » ou d'actualisation des représentations actives – ce dernier correspondant dans le modèle de Dehaene et Changeux aux transitions entre états de l'espace de travail lorsqu'une récompense négative est délivrée au système (Dehaene *et al.*, 1998). De ces mécanismes d'apprentissage et de stabilisation par la récompense découlent, dans les deux approches, des propriétés d'auto-organisation et d'autorégulation, déjà soulignées ci-dessus.

Les deux approches se distinguent en revanche par l'organisation des réseaux de contrôle du comportement qu'elles proposent. Selon le modèle de l'espace de travail, ceux-ci seraient en effet distribués à travers le cerveau -avec un rôle particulièrement important des cortex préfrontal et pariétal postérieur. En revanche, le modèle proposé par Miller et Cohen les place spécifiquement au sein du cortex préfrontal – qui contrôlerait les régions postérieures, nécessairement coactivées puisque contenant les représentations nécessaires à la réalisation de la tâche.

Conclusion : les défis des modèles actuels du contrôle exécutif et du cortex préfrontal

Le panorama des principaux modèles fonctionnels successifs du cortex préfrontal donne une mesure de la variété et de la complexité des fonctions associées à cette région. Celle-ci serait en effet impliquée dans une gamme étendue de processus, tels que le contrôle de la motricité, l'attention, la mémoire de travail, et la planification. La partie antérieure des lobes frontaux est en lien étroit avec les systèmes limbique, moteur et sensoriel, et contribue à leur régulation. Une vaste quantité d'informations parvient ainsi au cortex préfrontal qui constitue une région d'association clé dès lors que l'organisme doit agir et penser dans une situation nouvelle.

Cette fonction adaptative a été formulée en termes de comportement dirigé vers un but (Shallice, 1982), par opposition aux processus automatisés fonctionnant essentiellement sur la base d'associations apprises. Ces buts seraient transformés en signaux de contrôle modulant les processus cognitifs. La prise en compte de tels signaux constitue l'un des défis majeurs des modèles actuels du cortex préfrontal, en particulier lorsqu'ils s'attachent à intégrer les apports des neurosciences aux niveaux moléculaire et cellulaire. Les processus motivationnels et de traitement de la récompense prennent ainsi une importance grandissante dans les études des fonctions dites de haut niveau du cortex préfrontal (inspirées en cela en particulier par Damasio, 1994).

De telles approches « biologiquement inspirées » du fonctionnement du cortex préfrontal et du contrôle exécutif devront relever d'autres défis. Ainsi devront-elles rendre compte à la fois, d'une part, de l'organisation des connaissances et des plans guidant le comportement (Grafman, 1989 ; Koechlin *et al.*, 2003) et d'autre part des mécanismes de sélection de tels plans (Dehaene *et al.*, 1998; Miller et Cohen, 2001).

A terme, le cortex préfrontal devra aussi être considéré en tant qu'élément d'un plus vaste réseau de contrôle attentionnel, impliquant en particulier les régions sensorielles associatives pariétales postérieures et temporales (Mesulam, 1998).

Enfin, les mécanismes par lesquels un comportement nouveau s'automatise au fil de la pratique demeurent méconnus. Si les réseaux impliqués dans cette mémoire recouvrent probablement en grande partie ceux ayant sous-tendu l'apprentissage (Fuster, 1997), des études suggèrent également une réorganisation des représentations lorsqu'un comportement s'automatise (Grafton *et al.*, 1992 ; Petersen *et al.*, 1998 ; Lehericy *et al.*, 2005)

Certains mécanismes impliqués dans la récompense et l'apprentissage sont décrits dans la deuxième partie de cette revue de la bibliographie, en relation avec la neuromodulation dopaminergique.

II. L’apprentissage et la récompense : rôle de la dopamine

La mise en œuvre d’un comportement adapté au contexte nécessite l’intégration de courants d’information sensorielle et la génération d’une série d’actions orientées vers un but. Ce but peut être l’obtention d’une récompense. Certains objets et événements de l’environnement constituent en effet une motivation, de par leur importance pour la survie, la reproduction ou le bien-être. Cette valeur de motivation ou de récompense, variable selon l’état et les besoins de l’organisme, peut être attribuée via des mécanismes innés (récompense primaire ou non conditionnée, telle que la nourriture) ou via un apprentissage (récompense secondaire ou conditionnée, tel que l’argent chez l’être humain). La notion de récompense recouvre ainsi des phénomènes très divers. Il est par exemple difficile de relier les mécanismes par lesquels des stimuli induisent un comportement d’approche chez l’animal (tel qu’étudié par Thorndike dès le début du vingtième siècle, et qui renvoie à une acception minimale du terme de récompense (Thorndike, 1911)) – au sentiment subjectif de plaisir (« hédonie ») et aux états émotionnels positifs qui peuvent accompagner ce comportement (et qui semblent impliquer des mécanismes distincts, voir par exemple Berridge et Robinson, 1998).

Les expériences d’autostimulation électrique menées par Olds et Milner dans les années 1950 ont marqué le début d’un demi-siècle de très nombreux travaux sur les mécanismes cérébraux du traitement de la récompense (Olds et Milner, 1954). Dans ces études, des rats pouvaient apprendre à presser sur une pédale pour déclencher une brève stimulation électrique dans leur cerveau. La comparaison effectuée au début des années 1980 entre, d’une part, ces sites d’autostimulation électrique et ceux de stimulation par des drogues chez l’animal et, d’autre part, les circuits de neurotransmission, a conduit à l’hypothèse d’un rôle de la dopamine dans les systèmes de récompense (Wise, 1980). Depuis lors, des études de lésions et de pharmacologie ont confirmé le rôle central des projections dopaminergiques vers le striatum et le cortex dans le guidage de l’action par la récompense et dans l’apprentissage par renforcement (voir par exemple la revue de Wise, 2005).

Ces circuits seraient également engagés dans le contrôle de la motricité, la mémoire de travail, la prise de décision, et l’attention ; en témoignent la variété des pathologies associées à ce neurotransmetteur, telles que la schizophrénie, la maniaco-dépression, l’addiction aux drogues, certaines dyskinésies, ou des maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington (Nieoullon, 2002).

Cette deuxième section introductive décrit dans un premier temps les circuits dopaminergiques. Puis nous envisagerons les fonctions possibles de la dopamine, principalement au niveau du striatum mais aussi au niveau cortical. Nous tenterons enfin de cerner le lien entre le rôle de la dopamine et les fonctions du cortex préfrontal décrites ci-dessus.

II. 1. Anatomie neurochimique et physiologie de la dopamine

Les neurones dopaminergiques sont principalement situés au sein du mésencéphale dans la partie compacte de la substance noire (SN) et dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) (cf. figure II.1). Leurs axones projettent de manière généralement topographique vers les ganglions de la base (principalement le striatum) et vers le cortex (principalement frontal) (Haber, 2003).

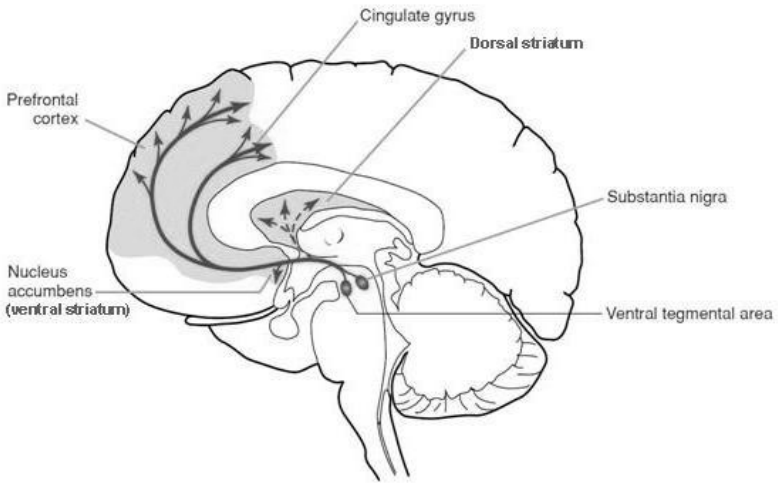


Figure II.1. Projections dopaminergiques vers le cerveau antérieur. Sont illustrées les projections de l'ATV vers le noyau accumbens (appartenant au striatum ventral) et le cortex préfrontal, et celles de la substance noire vers le striatum dorsal (d'après Hyman *et al.*, 2006).

Les circuits de la dopamine

Les circuits de la dopamine s'organisent en trois principaux systèmes. Le **système nigro-striatal** prend son origine dans la SN (partie compacte) et projette principalement dans le striatum dorsal (caudé et putamen). Il serait principalement impliqué dans la facilitation et l'initiation du mouvement volontaire (Graybiel, 1990 ; Brooks, 2001), mais pourrait également jouer un rôle dans l'apprentissage par renforcement (Kimura et Matsumoto, 1997). La perte des neurones dopaminergiques de la substance noire est l'une des caractéristiques de la maladie de Parkinson, menant à une importante réduction de la fonction dopaminergique dans ce circuit.

Le **système méso-cortical** connecte l'ATV au cortex, en particulier cingulaire, préfrontal médial, et périrhinal. Le **système méso-limbique** relie l'ATV à plusieurs régions du système limbique (septum, amygdale, hippocampe) *via* le striatum ventral (composé du noyau accumbens, du noyau caudé et du putamen ventraux, et du tubercule olfactif). De par leur recouvrement, ces deux derniers systèmes sont souvent désignés collectivement sous le terme de système méso-cortico-limbique. Ils seraient importants pour la motivation, les réponses émotionnelles, et la mémoire de travail (Schultz *et al.*, 1997; Kalivas et Nakamura, 1999). Leur dysfonctionnement serait à la base de certains troubles psychiatriques tels que la schizophrénie et de la toxicomanie.

Signalons qu'outre ces systèmes méso-télencéphaliques, d'autres voies dopaminergiques ont été caractérisées, en relation notamment avec la glande pituitaire, l'hypothalamus ou le bulbe olfactif.

Les projections de la dopamine dans le striatum

Cible importante des projections dopaminergiques, le striatum (comprenant le noyau caudé, le putamen, et le noyau accumbens[*]) constitue le principal étage d'entrée du système des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux).

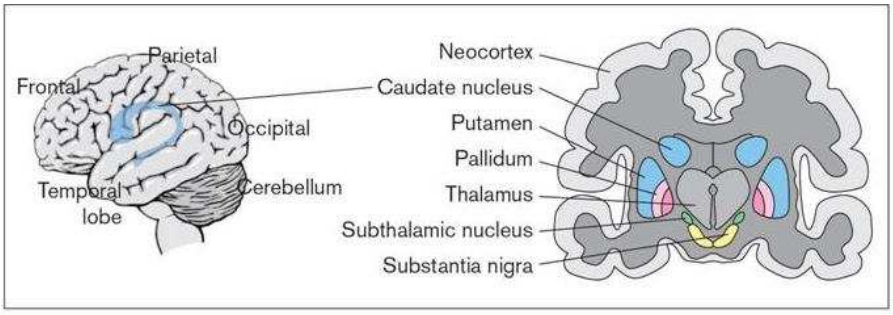


Figure II.2. Les ganglions de la base (ou noyaux gris centraux). Cet ensemble sous-cortical de noyaux et de groupes neuronaux interconnectés comprend le striatum (noyau caudé, putamen, noyau accumbens ; en bleu), le globus pallidus (composé d'un segment interne et externe ; en rose), la substance noire (en jaune), l'aire tegmentale ventrale et le noyau sous-thalamique (en vert) (D'après Graybiel, 2000).

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux et de groupes neuronaux interconnectés, situé en profondeur des hémisphères cérébraux (voir figure II.2). Ils constituent le maillon de circuits ou « boucles » liant le cortex (en particulier le cortex frontal) au thalamus – ce

[*] La définition anatomique du striatum varie un peu selon les auteurs ; certains y incluent par exemple le pallidum, ou encore certaines cellules du bulbe olfactif (Haber, 2003).

dernier projetant en retour vers l'une des aires corticales frontales d'afférence et vers des sites moteurs du tronc cérébral (Alexander et Crutcher, 1990; Deniau, 2003; Haber, 2003) (voir ci-dessus le paragraphe I.1.1). Ces boucles cortico-striato-thalamo-corticales seraient impliquées dans la motricité volontaire (et notamment oculaire), et dans les processus d'apprentissage conditionnel, de mémoire des habitudes, de sélection de l'action ou encore de traitement de la récompense (Chow et Cummings, 1999 ; Tekin et Cummings, 2002). Leur dysfonctionnement serait notamment à la base des maladies de Parkinson et de Huntington.

Outre cette organisation en boucles partiellement ségrégées, ce système est caractérisé par un important degré de convergence. Les neurones striataux reçoivent des projections de diverses aires corticales (certains neurones striataux recevant jusqu'à 10 000 axones, (Wilson, 1995)) et projettent à leur tour en convergeant massivement vers le globus pallidus (Wilson, 1990 ; d'après Berns et Sejnowski, 1996). Cette organisation convergente des projections à travers le circuit des ganglions de la base pourrait sous-tendre des mécanismes d'intégration de l'information à travers les modalités sensorielles, motrices et cognitives (Berns et Sejnowski, 1996).

Enfin, outre les afférences du cortex et dopaminergiques du mésencéphale, le striatum reçoit notamment des projections du thalamus et de régions limbiques (hippocampe et amygdale).

Les neurones dopaminergiques innervent l'ensemble des structures des ganglions de la base (Smith et Kieval, 2000). L'effet global de la libération tonique de dopamine au sein du striatum serait une réduction de l'activité des voies de sortie des ganglions de la base, et donc une diminution de l'inhibition exercée sur le thalamus. La dopamine faciliterait ainsi l'activation d'une boucle particulière (activation probablement initiée au niveau cortical) et le mouvement ou la stratégie d'action correspondante (Alexander et Crutcher, 1990; Wichmann et DeLong, 1996).

L'un des substrats possibles au niveau cellulaire de cette modulation dopaminergique pourrait être la convergence au niveau des neurones d'afférences du striatum (« neurones épineux moyens ») de projections corticales excitatrices et de projections dopaminergiques du mésencéphale (Smith et Bolam, 1990). Un rôle direct de la dopamine sur la libération de glutamate des terminaisons corticostriatales a par exemple été récemment démontré *in vitro*. La dopamine serait ainsi capable d'inhiber de manière sélective l'activité des afférences corticales les moins actives (Bamford *et al.*, 2004). Par ce filtrage, elle renforcerait l'activité d'un sous-ensemble spécifique de connections corticostriatales, augmentant en quelques sortes le rapport signal/bruit (Horvitz, 2002).

Les projections de la dopamine dans le cortex préfrontal

Le cortex préfrontal des primates constitue une cible majeure des afférences dopaminergiques du mésencéphale (Goldman-Rakic, 1995b). L'implication de la dopamine dans certaines fonctions cognitives telles que la mémoire de travail serait principalement le fait de ces projections corticales. Nous considérerons les données relatives à l'influence de la dopamine au niveau cortical de manière moins détaillée que celle exercée au sein du striatum, dans la mesure où la dopamine corticale demeure hors du champ de nos études de neuroimagerie.

De même que dans le striatum, les projections dopaminergiques au sein du cortex cérébral pourraient converger avec d'autres informations sur les neurones du cortex cérébral. Ainsi, chez le primate, certains neurones pyramidaux du cortex préfrontal (ainsi que des aires motrices) recevraient sur les mêmes épines dendritiques des afférences dopaminergiques du mésencéphale et des projections corticales excitatrices, correspondant probablement aux principales informations sensorielles (voir figure II.3). Ce complexe en « triade » permettrait ainsi la modulation directe par la dopamine des réponses locales au niveau des épines dendritiques aux informations afférentes et à l'inhibition locale. La dopamine régulerait ainsi l'intégration par les cellules pyramidales des très nombreuses informations afférentes, et affecterait leurs projections vers plusieurs structures corticales et sous-corticales (Goldman-Rakic, 1995b).

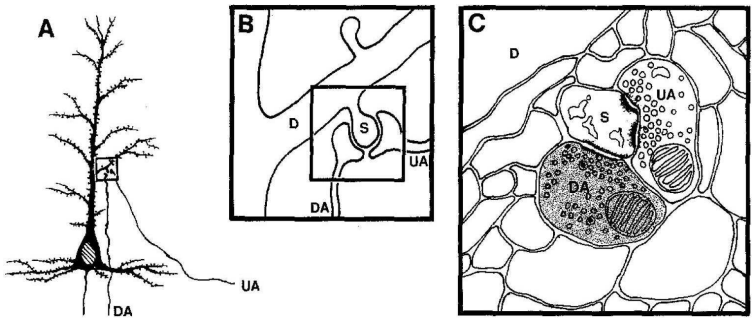


Figure II.3. Schéma de l'organisation synaptique impliquant les afférences dopaminergiques vers le cortex. (A) Les afférences marquées avec un anticorps spécifique anti-dopamine (DA) se terminent sur l'épine dendritique d'une cellule pyramidale dans le cortex préfrontal, avec un axone non identifié (UA). (B) Agrandissement des synapses axo-spinales illustrées dans (A), montrant l'apposition de l'afférence dopaminergique et d'une afférence présumée excitatrice (UA) qui forment une synapse sur la même épine dendritique (D). (C) Schéma des caractéristiques ultrastructurales des synapses illustrées dans (B). La terminaison dopaminergique est plus sombre du fait de l'immunomarquage de la dopamine. (D'après Goldman-Rakic, 1995b).

Les récepteurs de la dopamine

L'action de la dopamine au niveau neuronal dépend du sous-type de récepteur membranaire auquel elle se fixe (Sealfon et Olanow, 2000). Tous les récepteurs dopaminergiques connus à ce jour sont liés à l'activation d'une protéine G ; leur activation entraîne une cascade de signalisation intracellulaire (par opposition aux récepteurs-canaux qui permettent l'entrée rapide de courants ioniques). Le mode d'action de la dopamine sur ses récepteurs suggère ainsi des effets plutôt lents et de longue durée. De fait, comme l'illustrent les exemples d'interaction avec la neurotransmission glutamatergique mentionnés ci-dessus, on considère que la dopamine est plutôt un neuromodulateur, et non un neurotransmetteur inhibiteur ou excitateur: en modulant les autres récepteurs et/ou canaux ioniques, elle influencerait l'excitabilité de la cellule cible.

Les récepteurs de la dopamine comprennent deux grandes classes, les récepteurs de type D_1 (qui regroupent les récepteurs D_1 et D_5) et ceux de type D_2 (correspondant aux récepteurs D_2, D_3, et D_4). Les récepteurs de type D_1 sont généralement associés à une augmentation de l'activation des molécules cibles, ayant un effet excitateur sur le neurone, tandis que la stimulation des récepteurs de type D_2 entraîne une diminution de l'activation des canaux et récepteurs cibles et une diminution de l'excitabilité du neurone cible (Seamans et Yang, 2004).

De plus, la stimulation des récepteurs de type D_1 pourrait influencer la transcription de certains gènes, affectant la plasticité synaptique (Seamans et Yang, 2004).

Les récepteurs de type D_1 sont essentiellement post-synaptiques, tandis que les récepteurs de type D_2 sont situés à la fois au niveau pré et post-synaptique, en particulier au sein des neurones dopaminergiques de la SN et de l'ATV, suggérant un rôle probable de ces récepteurs dans la régulation de la synthèse et de la libération de dopamine (Missale *et al.*, 1998; Nieoullon et Amalric, 2002). En outre, les récepteurs dopaminergiques des deux types seraient présents à la fois au niveau synaptique et extrasynaptique ; une telle localisation favoriserait une double action de la dopamine. Une influence phasique (de courte durée) pourrait être exercée via la stimulation des récepteurs synaptiques et un effet tonique important serait du à la stimulation des récepteurs extrasynaptiques (Nieoullon, 2002).

Sur le plan topographique enfin, des récepteurs des types D_1 et D_2 ont été identifiés à la fois dans le striatum et le cortex préfrontal. Dans ce dernier prédomineraient toutefois les récepteurs de type D_1 (Goldman-Rakic, 1995b).

Conclusion

Les neurones dopaminergiques sont donc en relation étroite avec un vaste territoire du cerveau antérieur comprenant le striatum et le cortex frontal. Ils interviendraient dans la régulation des fonctions motrices, motivationnelles et exécutives des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux (voir par exemple les revues proposées par Nieoullon, 2002 ; Tekin et Cummings, 2002). Cette architecture de projection diffuse ne peut probablement pas sous-tendre le traitement et le stockage d'information détaillée. Elle apparait en revanche idéale pour coordonner les réponses à travers le striatum, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal aux stimuli saillants, en particulier aux récompenses.

II. 2. Fonctions de la dopamine

Les premiers travaux axés sur le rôle de la dopamine ont associé celle-ci à la motricité. Son importance dans le contrôle des mouvements est connue depuis les années 1960 et la mise en évidence d'une corrélation entre la déplétion de dopamine striatale dans la maladie de Parkinson et les déficits moteurs (d'après Nieoullon, 2002). Nous mentionnerons dans un premier temps ce rôle moteur de la dopamine. Puis nous mettrons l'accent sur les travaux montrant l'implication du neurotransmetteur dans le traitement de la récompense, en relation avec l'apprentissage. Nous verrons que cet engagement pourrait s'inscrire dans une fonction plus générale de la dopamine striatale dans les processus attentionnels, intégratifs, et/ou de prise de décision. L'implication de certaines structures cibles des neurones dopaminergiques, composants supposés des boucles cortico-striato-thalamo-corticales, dans la motricité et le traitement de la récompense est soulignée. Enfin nous considèrerons le rôle de la dopamine au niveau du cortex préfrontal, essentiellement dans la mémoire de travail. Dans un souci de synthèse, nous nous sommes attachés à dégager les grandes lignes de l'abondante littérature portant sur la dopamine, en relation avec notre cadre expérimental.

II. 2.1. Rôle de la dopamine dans la motricité

Les fonctions motrices des ganglions de la base impliqueraient particulièrement le globus pallidus et le putamen (au sein d'une boucle « motrice » engageant au niveau cortical l'aire motrice supplémentaire et le cortex moteur primaire), le noyau caudé (lié au cortex préfrontal dorsolatéral),

et la modulation de ces structures par le système dopaminergique nigro-striatal. Plusieurs rôles dans le contrôle de la motricité ont été suggérés pour les ganglions de la base, tels que la détermination des paramètres du mouvement, sa préparation, son automatisation, la facilitation des mouvements séquentiels, l'inhibition des mouvements inappropriés, l'adaptation à des circonstances nouvelles, la facilitation des actions récompensées, de l'apprentissage et/ou de la planification (Brooks, 1995). Nous considérons ici les activités motrices en dehors des processus de récompense et d'apprentissage.

Les mouvements simples

Les enregistrements réalisés au sein du mésencéphale n'ont pas permis d'établir des corrélations claires entre l'activité des neurones dopaminergiques et les mouvements des bras ou des yeux, en dehors des situations impliquant une récompense ou des situations nouvelles (Schultz, 1998, voir ci-dessous). Des études réalisée en microdialyse chez le rat suggèrent cependant une libération de dopamine au sein du striatum induite par un exercice moteur (par exemple, Meeusen *et al.*, 1997).

Les données recueillies en électrophysiologie chez le macaque suggèrent que les neurones du globus pallidus et du striatum ne seraient pas impliqués dans la détermination des paramètres basiques du mouvement (tels que la force ou le pattern de contractions musculaires). Ils seraient en revanche sélectifs à sa direction (d'après Brooks, 1995). Lors de mouvements spontanés effectuées par le singe, l'aire motrice supplémentaire serait activée bien avant le striatum – les neurones enregistrés au sein de ce dernier ne déchargeant qu'au moment même du mouvement. Ces résultats suggèrent un rôle du striatum non dans l'initiation du mouvement, mais plutôt dans l'optimisation d'un programme moteur particulier (Romo et Schultz, 1992).

Chez l'homme, les pathologies des ganglions de la base comme les maladies de Parkinson et de Huntington s'accompagnent de troubles moteurs tels qu'un ralentissement, une pauvreté voire une absence du mouvement volontaire (akinésie), des tremblements, ou encore des mouvements brusques et incontrôlés. Les études d'imagerie cérébrale mesurant les variations de la réponse hémodynamique (IRMf) chez l'humain ont souligné une activation du striatum (principalement du putamen et du globus pallidus) lors de la réalisation de mouvements simples (tels que la flexion/extension d'un doigt) (Lehericy *et al.*, 1998; Maillard *et al.*, 2000). Les différentes sous-régions du striatum (putamen postérieur, antérieur ou noyau caudé) montreraient une sensibilité

différente à la fréquence et/ou la complexité du mouvement (Lehericy *et al.*, 2006). Les représentations des différentes parties du corps seraient organisées au sein du putamen de manière somatotopique, mais fracturée, et avec un certain recouvrement, à la différence de l'organisation classiquement observée au sein du cortex sensorimoteur (Maillard *et al.*, 2000) (en accord avec les données chez l'animal, Alexander et DeLong, 1985).

A notre connaissance, deux études en tomographie par émission de positons (TEP) chez l'homme ont évalué la libération de dopamine endogène *in vivo* au cours de tâche motrices simples, en l'absence de récompense. L'une d'elle suggère une libération de dopamine au sein du putamen controlatéral au mouvement (tâche de flexion-extension du pied, Ouchi *et al.*, 2002), l'autre au sein du putamen et du noyau caudé, bilatéralement (tâche d'opposition des doigts, Badgaiyan *et al.*, 2003).

Les mouvements séquentiels

Les études chez l'animal suggèrent un rôle du striatum et du globus pallidus dans le contrôle de séquences motrices (en particulier des séquences déjà apprises, par opposition à une situation d'apprentissage) (Brooks, 1995). Le striatum dorsolatéral serait impliqué notamment dans la mise en œuvre de séquences comportementales innées chez le rat (mouvements de toilettage, Aldridge et Berridge, 1998). Chez le macaque, certains neurones enregistrés au sein du globus pallidus émettent une décharge biphasique, avec un pic d'activité au début et à la fin de l'exécution d'une séquence motrice ; cet effet serait plus important lorsque le mouvement est automatisé (Brotchie *et al.*, 1991). Au sein du putamen, deux classes de neurones ont été identifiés ; certains émettent une décharge avant le début de l'exécution de la séquence, tandis que d'autres s'activent avant chaque mouvement individuel au sein de la séquence (Kimura, 1990). Le globus pallidus pourrait donc intervenir lorsque l'animal s'engage dans un comportement séquentiel ; le striatum serait plutôt impliqué dans le codage sériel des actions composant la séquence.

Certaines études réalisées en IRMf chez l'homme ont également suggéré une implication du noyau caudé du putamen, et du globus pallidus dans l'exécution de séquences motrices (Boecker *et al.*, 1998; Lehericy *et al.*, 2006). Mais d'autres études n'ont pas montré d'implication des ganglions de la base dans le mouvement séquentiel (Shibasaki *et al.*, 1993 ; Harrington *et al.*, 2000). Enfin, une étude réalisée en TEP chez l'homme a suggéré une libération de dopamine endogène au sein du

noyau caudé et du putamen bilatéralement au cours de l'exécution d'une séquence pré-apprise de mouvements des doigts, comparée au repos (Goerendt *et al.*, 2003).

Quelles fonctions ?

De la pléthore de travaux intéressant la dopamine et la motricité, la principale évidence qui se dégage semble être la complexité du rôle de la dopamine dans la motricité. Les ganglions de la base et leurs afférences dopaminergiques interviennent probablement dans la facilitation ou le contrôle de fonctions motrices. Ils pourraient participer au liage des informations à travers les éléments des circuits, de manière à permettre des actions coordonnées (Graybiel *et al.*, 1994), et faciliter la mise en œuvre comportementale de décisions prises dans les centres corticaux, en organisant et focalisant les mouvements (Alexander et Crutcher, 1990).

L'organisation des ganglions de la base et les propriétés fonctionnelles des projections dopaminergiques a conduit à envisager un rôle de ce système, non simplement dans l'exécution motrice *per se*, mais également dans la planification motrice ou le contrôle prédictif, le séquençage moteur, l'apprentissage moteur, et la construction de séquences ou répertoires comportementaux dirigés vers un but (Graybiel, 1998). De plus, certains auteurs ont étendu le rôle supposé des ganglions de la base dans le séquençage de l'action à des niveaux plus abstraits, suggérant un rôle dans le langage et dans les séquences de pensée (Marsden, 1984).

II. 2.2. Rôle de la dopamine dans la récompense et l'apprentissage

Les travaux suggérant un rôle de la dopamine dans le traitement de la récompense et dans l'apprentissage intéressent principalement les projections dopaminergiques mésolimbiques, mais également, dans une moindre mesure, les projections nigrostriatales (Schultz, 1998). La première section ci-dessous est consacrée aux récompenses délivrées en dehors d'une tâche ; puis nous soulignerons l'importance du signal dopaminergique dans des situations d'apprentissage par renforcement.

Réponses cérébrales à la récompense

Les travaux réalisés en électrophysiologie chez le singe au sein de l'équipe de Schultz ont montré qu'un grand nombre de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et – dans une moindre mesure – de la substance noire (SN) répondaient de manière phasique lorsque l'animal touchait de la nourriture au cours de mouvements exploratoires, sans être activés par le mouvement lui-même. Plus généralement, les neurones dopaminergiques semblent être activés par la distribution de nourriture ou de boisson, aussi bien durant l'apprentissage de paradigmes cognitifs qu'en dehors de toute tâche comportementale (Schultz, 1998). Ces réponses neuronales ne varieraient pas avec le type de récompense délivrée.

Des réponses à la récompense auraient également été enregistrées au niveau de structures cibles des projections dopaminergiques. Ainsi, de nombreux interneurones du striatum (les « neurones à activité tonique ») semblent répondre à la distribution d'une récompense primaire non anticipée (Apicella *et al.*, 1997). Certains régions du cortex préfrontal du macaque possèderaient également une réactivité à la récompense primaire (Schultz *et al.*, 2000; Rolls, 2004).

Les données de neuroimagerie obtenues chez l'homme concordent avec une telle implication des régions appartenant aux boucles cortico-striatales dans le traitement de la récompense non anticipée. L'activation du striatum et du cortex préfrontal, en particulier orbital, varierait ainsi suite à l'obtention d'une récompense primaire (telle qu'une sensation tactile ou gustative agréable, Francis *et al.*, 1999 ; Small *et al.*, 2001 ; O'Doherty *et al.*, 2002) et secondaire (monétaire, Thut *et al.*, 1997 ; Delgado *et al.*, 2000 ; Elliott *et al.*, 2000). Enfin, une étude réalisée en TEP chez l'homme au repos après un bon repas suggère une corrélation entre la libération de dopamine endogène au sein du striatum dorsal et une valeur subjective de plaisir attribuée par les volontaires au plat ingéré (Small *et al.*, 2003). Si l'on écarte les effets de l'expectative avant le repas et de la satiété après (auxquels le plaisir est certainement lié), un tel paradigme pourrait arguer en faveur d'un rôle de la dopamine dans le traitement de la récompense primaire chez l'homme. D'autres études sont nécessaires pour rendre compte d'une éventuelle réponse dopaminergique au moment même de son obtention. D'autres travaux évaluant *in vivo* chez l'homme la libération de dopamine endogène liée au traitement de la récompense ont employé des paradigmes cognitifs, et son décrits ci-dessous.

Anticipation de la récompense et apprentissage

Etudes chez l'animal

De la récompense à l'apprentissage

La récompense peut agir comme un objectif à atteindre et induire un comportement d'approche et de consommation[*]. Elle peut également stimuler l'apprentissage, en incitant le sujet à répéter son comportement pour en obtenir davantage (renforcement positif), comme le décrivent les procédures de conditionnement classique (ou Pavlovien) et instrumental (ou opérant). Elle intervient également dans le maintien du comportement appris. Enfin, et c'est la conception la plus commune, la récompense induit des émotions positives (qui sont par nature difficiles à étudier chez l'animal).

Une situation d'apprentissage associatif, impliquant l'appariement répété et contingent entre un stimulus arbitraire et une récompense primaire, peut induire chez l'animal un comportement d'approche comparable à celui provoqué par la récompense primaire. Il semble que les composants de préparation de la réponse comportementale soient transférés de la récompense primaire au stimulus « conditionné » qui la précède et la prédit (Schultz, 1998). Ce phénomène a été considéré sur le plan motivationnel ; selon la théorie formulée en psychologie cognitive de l'apprentissage par incitation (*incentive learning theory*), en particulier, un stimulus associé à une récompense devient lui-même un agent renforçant du comportement (Bindra, 1974 ; d'après Dayan et Balleine, 2002).

Les neurones dopaminergiques et l'apprentissage associatif

L'existence d'une relation entre dopamine et apprentissage est connue depuis les années 1970 et les travaux suggérant l'effet d'agonistes et d'antagonistes dopaminergiques sur l'apprentissage chez le rat (Yokel et Wise, 1975 ; Wise et Schwartz, 1981).

Les contributions au cours des années 1990 de Schultz et ses collaborateurs en particulier ont permis de préciser l'implication des neurones dopaminergiques dans le traitement de la récompense en relation avec l'apprentissage. Ces auteurs ont étudié les propriétés de ces neurones unitaires au sein de la VTA et de la SN chez le singe dans une situation d'apprentissage associatif instrumental (Schultz *et al.*, 1997). Au début de l'entraînement, la plupart des neurones dopaminergiques montrait une brève augmentation de la fréquence de décharge après la réception

[*] La notion de récompense est d'ailleurs définie chez l'animal par ses propriétés opérantes: un stimulus est considéré comme une récompense s'il provoque un comportement d'approche et de consommation (Hull, 1943 ; d'après Berridge, 2001), ou s'il augmente la fréquence de ces comportements et les maintient –autrement dit, s'il facilite leur apprentissage (Thorndike, 1911 ; d'après Catania, 1999).

de la récompense (jus de fruit ; voir figure II.4). Après plusieurs jours d'entraînement, l'animal apprenait à saisir le levier de réponse dès l'apparition du stimulus prédictif (ou conditionné). Ce changement comportemental s'accompagnait d'un transfert progressif de la réponse des neurones dopaminergiques : la récompense primaire n'induisait plus de réponse phasique, mais une telle réponse apparaissait peu après l'apparition du stimulus prédictif.

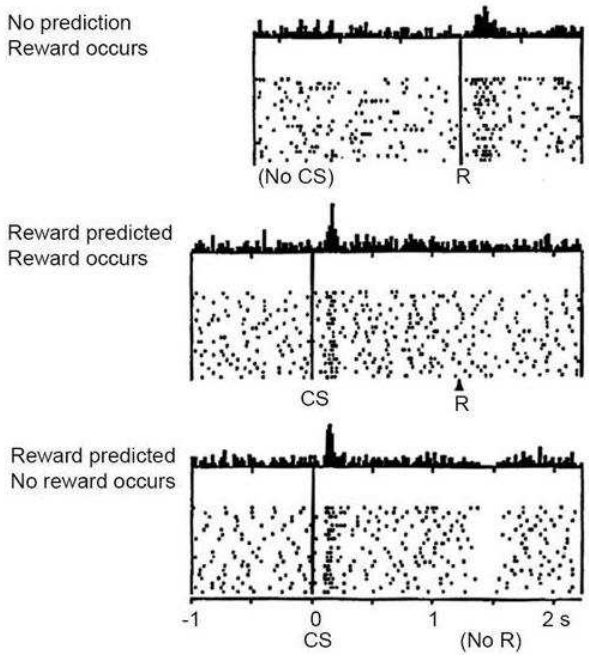


Figure II.4. Activité d'un neurone dopaminergique dans un paradigme d'apprentissage associatif. (Haut) Avant l'apprentissage, une goutte de jus de fruit (R) est délivrée en l'absence de prédiction (No CS = pas de stimulus conditionné). (Milieu) Après l'apprentissage (tâche de conditionnement opérant requérant une simple réponse motrice au stimulus conditionné), le stimulus conditionné (CS) prédit la récompense, et la récompense concorde avec la prédiction. Le neurone dopaminergique est activé par le stimulus prédisant la récompense mais n'est pas activé par la récompense prédite. (Bas) Après l'apprentissage, le stimulus conditionné prédit une récompense, mais la récompense n'est pas délivrée du fait d'un manque de réaction de l'animal. L'activité du neurone dopaminergique est déprimée exactement au moment où la récompense aurait été délivrée. L'activité neuronale est alignée sur le moment de délivrance du liquide (haut) ou sur l'apparition du stimulus conditionné. Chaque diagramme montre l'histogramme des impulsions additionnées, et les impulsions essai par essai (de haut en bas), du même neurone, en fonction du temps. Chaque ligne de points correspond à un essai, et les essais sont représentés dans l'ordre original du haut vers le bas. (D'après Schultz *et al.*, 1997).

En revanche, lorsque la récompense n'était pas délivrée après l'apparition du stimulus prédictif, l'activité des neurones dopaminergiques diminuait sous son niveau de base (dépression) au moment où la récompense aurait du être reçue. Ce phénomène était observé lorsque l'animal ne recevait pas de récompense du fait d'un comportement erroné, mais aussi lorsque la récompense n'était pas délivrée par l'expérimentateur en dépit d'une performance correcte (Schultz, 1998).

De plus, lorsque la récompense était délivrée 0.5 ou 1 seconde après le moment habituel, une dépression de l'activité des neurones dopaminergiques se produisait au moment où elle était attendue, puis une activation faisait suite à la récompense obtenue à un nouveau moment (Hollerman et Schultz, 1998) (voir figure II.5). Ces deux types de réponses étaient observés durant quelques essais, puis le nouveau moment d'obtention de la récompense était à nouveau prédit. A l'inverse, lorsque la récompense était délivrée plus tôt qu'habituellement, l'activité des neurones dopaminergiques augmentait après ce nouveau délai, mais ne diminuait pas au moment habituel.

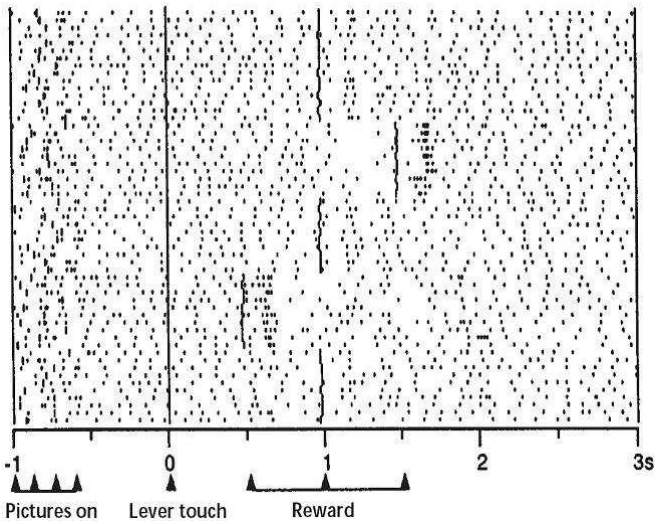


Figure II.5. Effet du temps d'occurrence de la récompense après l'apprentissage. Après une réponse correcte, la récompense était délivrée après une seconde (comme prévu), 1.5 seconde (plus tard que prévu), ou 0.5s (plus tôt). L'activité du neurone dopaminergique été déprimée lorsque la récompense était obtenue plus tard et augmentée au nouveau moment d'occurrence de la récompense tardif ou précoce. L'obtention de la récompense est marquée par une ligne verticale sinueuse. 'Picture on' indique le moment de présentation du stimulus (le paradigme employé ici était une tâche d'apprentissage par discrimination). (D'après Hollerman et Schultz, 1998).

Ces résultats suggèrent que les neurones dopaminergiques codent à la fois l'occurrence et le moment de la récompense. La dépression de leur activité en l'absence d'une récompense prédite réfléchirait un processus d'anticipation basé sur une horloge interne indexant le moment précis d'obtention de la récompense anticipée (Schultz, 1998).

D'autres travaux ont depuis étendu ces observations. Ainsi, la capacité de transfert de la réponse des neurones dopaminergiques pourrait être généralisée à une chaîne de stimuli conditionnés: en effet, lorsqu'un stimulus préalablement associé à une récompensé était lui-même précédé par un autre stimulus à un intervalle temporel fixe, la réponse des neurones

dopaminergiques était à nouveau transférée au premier des stimuli prédisant la récompense ; aucun des stimuli prédictifs ultérieurs n'activait ces neurones (Schultz, 1998).

Enfin, l'activité des neurones dopaminergiques prédisant une récompense serait modulée par la quantité obtenue (comparée à la quantité attendue, Tobler *et al.*, 2005), ainsi que par la probabilité d'occurrence de la récompense (Fiorillo *et al.*, 2003), et tiendrait compte des essais précédents (Nakahara *et al.*, 2004).

Lien avec les théories computationnelles de l'apprentissage

Ces résultats peuvent être rapprochés d'une classe de théories de l'apprentissage formulées en psychologie cognitive chez l'animal, et développées au sein d'algorithmes en intelligence artificielle. Ces algorithmes d'*apprentissage par renforcement* cherchent à expliquer et à guider l'apprentissage dirigé vers un but et la prise de décision. Ils se distinguent des autres approches en considérant l'apprentissage par l'individu à partir de son interaction directe avec l'environnement au cours du temps, sans reposer sur un système de supervision supplémentaire ou sur un modèle complet de l'environnement. Le cadre formel définit l'interaction entre l'« agent qui apprend » et son environnement en termes d'états, d'actions, et de récompenses, en impliquant en particulier la notion d'incertitude et l'évaluation des états futurs – par opposition au caractère immédiat de la récompense (Sutton et Barto, 1998). Les algorithmes d'apprentissage par renforcement seraient particulièrement adaptés à la prise de décision impliquant un compromis entre la quête de récompenses à court terme et celle de récompenses à long terme.

Selon cette approche, l'apprentissage serait conduit par l'imprévisibilité de la récompense (Rescorla et Wagner, 1972 ; Sutton et Barto, 1998). En particulier, il serait conduit par des déviations ou « erreurs » entre la récompense attendue par l'animal et celle effectivement obtenue, tant en terme de temps (moment de la réception) que de quantité. L'apprentissage prendrait fin lorsque les récompenses obtenues sont totalement prédites par un indice sensoriel. La conclusion de cette section dédiée à la récompense et à l'apprentissage reviendra sur un tel parallèle entre les algorithmes d'apprentissage par renforcement et les propriétés du striatum et de ses projections dopaminergiques.

Neurones dopaminergiques et prédiction

Les résultats décrits ci-dessus suggèrent que la majorité des neurones dopaminergiques de l'ATV et (dans une moindre mesure) de la SN répondent à une récompense en fonction de sa prédictibilité. Ils pourraient ainsi constituer des détecteurs flexibles des erreurs de prédiction de la récompense, signalant, non son occurrence, mais la différence entre cette occurrence et sa

prédiction à un moment précis. De plus, ce signal serait actualisé rapidement en cas de changements de l'anticipation.

Les neurones dopaminergiques seraient ainsi activés pendant l'apprentissage d'une tâche, lorsque les erreurs sont fréquentes et la récompense inattendue, tandis que leur activité serait progressivement réduite avec l'amélioration de la performance et l'augmentation de la prédictibilité de la récompense (Hollerman et Schultz, 1998).

Ce calcul pourrait résulter d'afférences synaptiques vers les neurones dopaminergiques, notamment en provenance du striatum (mais également du cortex, de l'amygdale, et d'autres structures sous-corticales telles que le noyau sous-thalamique) (Houk *et al.*, 1995 ; Hollerman et Schultz, 1998). Le signal dopaminergique global pourrait ensuite servir de signal d'apprentissage induisant un changement des poids synaptiques dans les réseaux neuronaux cibles (striatum et/ou cortex frontal) (Houk *et al.*, 1995 ; Montague *et al.*, 1996).

Anticipation de la récompense dans les régions de projection de la dopamine

Striatum

Les propriétés des neurones du striatum sont plus variées que celles des neurones dopaminergiques du mésencéphale, reflétant apparemment différents types d'engagements dans la tâche réalisée. Les neurones de projection – principalement GABAergiques- enregistrés au sein du striatum ventral et dorsal chez le singe pourraient ainsi présenter une réponse aux instructions, une activation soutenue précédant le signal de départ ou le mouvement, une activation marquant le début ou la fin de la réponse comportementale, une activation soutenue précédant l'obtention de la récompense, et/ou une réponse à son obtention (Schultz *et al.*, 2000). Ils seraient également activés durant le délai au cours de tâches testant la mémoire à court terme (Johnstone et Rolls, 1990). L'anticipation d'une récompense influencerait cependant fortement les activités striatales liées à la réalisation de la tâche (Kawagoe *et al.*, 1998 ; Schultz *et al.*, 2000). Mais si certains neurones de projection du striatum ventral et dorsal semblent répondre aux stimuli prédictifs d'une récompense (Schultz *et al.*, 2000 ; et de manière sélective pour certaines de leurs caractéristiques physiques, Lauwereyns *et al.*, 2002), aucune étude à notre connaissance n'a rapporté des caractéristiques susceptibles de refléter un codage de l'erreur de prédiction par ces neurones (Schultz, 1998).

Contrairement à de nombreux neurones de projection, l'activité des interneurones cholinergiques du striatum – qui semblent beaucoup moins nombreux, et modulent probablement les premiers – ne varierait pas ou peu avec la récompense seule, ni avec le mouvement. Au cours d'un paradigme de conditionnement opérant, en revanche, certains interneurones développeraient

une pause dans leur activité tonique (souvent flanquée de brèves phases d'augmentation de l'activité), survenant peu de temps après le stimulus conditionné. Les afférences dopaminergiques toniques seraient nécessaires à l'acquisition de cette réponse striatale (Graybiel *et al.*, 1994 ; Apicella *et al.*, 1997) (voir figure II.6). De plus, ces neurones répondraient plus fréquemment à des récompenses non prédites qu'aux récompenses prédites ou aux stimuli déclenchant le mouvement, même si leur activité ne semble pas affectée lorsqu'une récompense attendue n'est pas délivrée (Apicella *et al.*, 1997). Certains auteurs suggèrent un rôle de ces interneurones dans la définition d'une fenêtre temporelle, indiquant le moment adéquat pour le traitement du signal d'apprentissage dopaminergique du mésencéphale (celui-ci possédant une dynamique lente de dégradation et donc de stimulation des récepteurs). Ces neurones permettraient ainsi que le signal dopaminergique renforce l'état du réseau correct (Morris *et al.*, 2004).

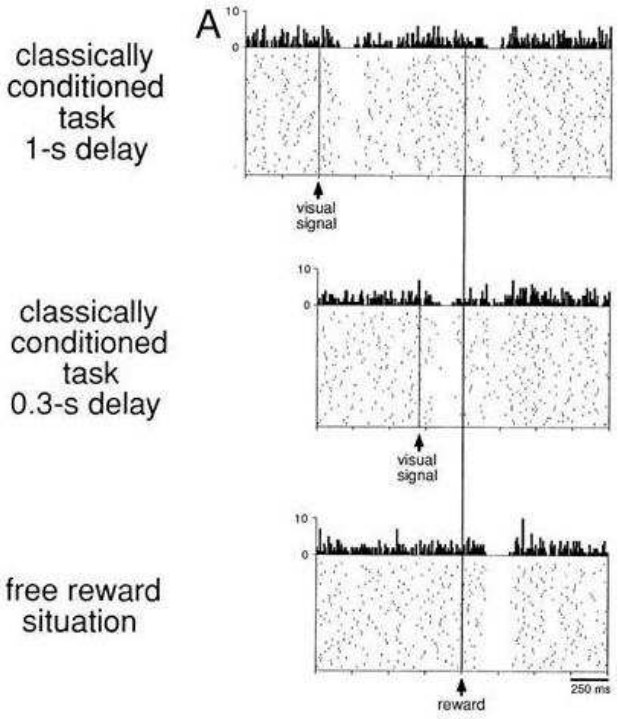


Figure II.6. Activité d'interneurones du striatum dans un paradigme de conditionnement. (D'après Apicella *et al.*, 1997).

En résumé, les neurones du striatum exhibent une variété de profils de réponses non seulement liés à la prédiction de la récompense, mais aussi à différentes phases de la tâche comportementale – au contraire des neurones dopaminergiques décrits ci-dessus. Ces structures joueraient donc des rôles distincts mais complémentaires donc le contrôle du comportement dirigé vers un but.

Cortex préfrontal chez le primate

Les enregistrements réalisés au sein du cortex préfrontal chez le primate révèlent des profils d'activité très variés en relation avec la tâche, la récompense, et le contrôle de l'action. Certains neurones situés au sein du cortex cingulaire antérieur en particulier seraient sensibles à l'attente et à la réception de la récompense (Shidara et Richmond, 2002; Ito *et al.*, 2003). Des neurones de cette région répondent également lorsqu'une récompense prédite n'est pas obtenue (Niki et Watanabe, 1979 ; Shima et Tanji, 1998), pouvant correspondre au codage d'une erreur de prédiction négative ; les mêmes neurones répondraient également lorsque l'animal fait une erreur, réalisant peut-être un lien entre le contrôle de la performance et l'anticipation de la récompense (Niki et Watanabe, 1979). De manière générale, les réponses à la récompense enregistrées au sein du cortex cingulaire antérieur et des régions voisines appartenant au cortex frontal médial semblent particulièrement sensibles aux phases successives de la tâche, en relation avec le but à atteindre (Devinsky *et al.*, 1995; Procyk *et al.*, 2000; Procyk et Goldman-Rakic, 2006).

Le cortex orbitofrontal serait davantage impliqué dans le traitement de la récompense en relation avec la motivation. Certains neurones du cortex orbitofrontal et préfrontal latéral s'activeraient de manière tonique durant l'anticipation d'une récompense, et demeureraient actifs jusqu'à son obtention et au-delà. Ils pourraient donc refléter l'attente de la récompense, mais pas le moment précis de son obtention (Watanabe, 1996 ; Tremblay et Schultz, 2000). Les études chez le primate suggèrent également que les neurones de ces régions répondraient davantage aux récompenses non anticipées qu'aux récompenses anticipées (d'après Schultz *et al.*, 2003). Le cortex orbitofrontal se distinguerait par son rôle dans le codage des attributs des stimuli appétitifs et aversifs (modalité sensorielle, intensité, etc.) (Rolls, 2000). Il répondrait également aux stimuli associés à ces événements, suggérant un rôle dans l'apprentissage associatif (Rolls, 2004). De plus, contrairement aux neurones du striatum et d'autres régions préfrontales, les neurones du cortex orbitofrontal semblent relativement peu sensibles aux différentes phases de la tâche comportementale (Tremblay et Schultz, 2000). Le cortex orbitofrontal comme le cortex cingulaire antérieur envoient des projections au striatum ventral. Leurs afférences pourraient ainsi participer à l'induction de signaux striataux liés à la récompense et/ou à l'état de motivation, s'inscrivant au sein du système cérébral de prédiction et de traitement des erreurs de prédiction de la récompense illustré par la figure II.7. Aucune étude à notre connaissance n'a cependant mis en évidence un profil d'activité cohérent au sein d'une même population de neurones du cortex préfrontal qui correspondrait à un codage de l'erreur de prédiction de la récompense.

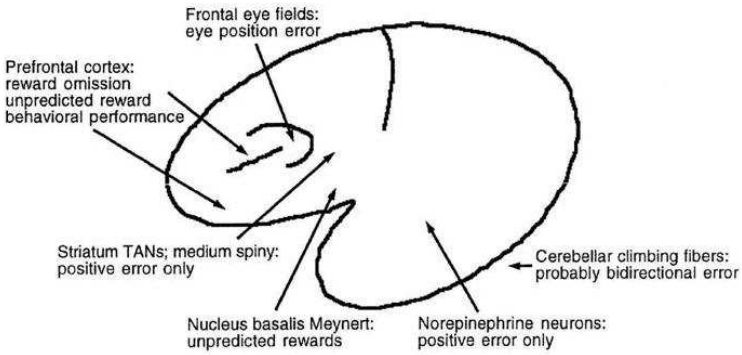


Figure II.7. Structures cérébrales sensibles à la prédictibilité des événements et aux erreurs. Cette figure a été réalisée par W. Schultz d'après les données de la littérature obtenues en électrophysiologie, principalement chez le singe (D'après Schultz, 2002).

Etudes chez l'homme

La prédiction de la récompense

Des études récentes de neuroimagerie chez l'homme arguent également en faveur d'un rôle des ganglions de la base (principalement le striatum ventral) et du cortex préfrontal, et en particulier médial et orbitofrontal, dans la prédiction de la récompense primaire (Berns *et al.*, 2001 ; Pagnoni *et al.*, 2002; McClure *et al.*, 2003a ; O'Doherty *et al.*, 2003) et secondaire (monétaire, Critchley *et al.*, 2001 ; Knutson *et al.*, 2003 ; Ramnani *et al.*, 2004). Les fonctions respectives de ces composants du réseau d'anticipation de la récompense demeurent encore mal connues. Certaines régions telles que le striatum (en particulier sa partie ventrale), l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur anticiperaient et traiteraient la récompense obtenue afin de guider le comportement, tandis que le cortex orbitofrontal permettrait la représentation de la valeur motivationnelle et la modalité d'une récompense, indépendamment du mouvement requis (Elliott *et al.*, 2004 ; Brown et Braver, 2005 ; Knutson et Cooper, 2005).

L'apprentissage

Les pathologies impliquant la dopamine telles que la maladie de Parkinson s'accompagnent non seulement de déficits du contrôle de la motricité mais aussi de difficultés d'apprentissage associatif moteur (Soliveri *et al.*, 1997) et cognitif (Knowlton *et al.*, 1996; Dubois et Pillon, 1997). Le rôle des ganglions de la base dans l'apprentissage de procédures, et en particulier de séquences

motrices, a également été suggéré par de nombreuses études d'imagerie cérébrale réalisée chez l'homme (Brooks, 2001 ; Packard et Knowlton, 2002).

La mesure de dopamine in vivo chez l'homme dans des paradigmes de traitement d'anticipation de la récompense.

Plusieurs études ont été menées en TEP afin d'évaluer la libération de dopamine endogène in vivo chez l'homme au cours de tâches impliquant le traitement de la récompense. L'étude menée par Koepp et ses collaborateurs a ainsi suggéré que la réalisation par les sujets d'un jeu vidéo avec une récompense monétaire s'accompagnait d'une libération de dopamine au sein du striatum ventral et dorsal, comparée à une condition de repos (Koepp *et al.*, 1998). Ces travaux suggèrent ainsi une augmentation de la dopamine au cours de l'entraînement à une tâche, en accord avec les données chez l'animal démontrant un rôle de la dopamine striatale dans l'apprentissage de procédures impliquant des associations stimulus-réponses (voir ci-dessus). Ce paradigme ne permettait cependant pas de distinguer de tels effets potentiels de l'apprentissage et de la récompense sur la libération de dopamine d'autres effets liés au contrôle de la motricité.

Les travaux réalisés en TEP par Pappata et ses collaborateurs ont permis de comparer une condition de gain monétaire avec une condition équivalente sur le plan moteur mais caractérisée par une perte d'agent. Leurs résultats suggèrent une libération de dopamine au sein du striatum ventral lors de la réception inattendue de gains monétaires (comparée au repos), et non lors de la perte inattendue d'argent (Pappata *et al.*, 2002). Enfin, l'étude de Zald *et al.* compare la réception d'une récompense monétaire non prédictible au fil du temps à la réception de récompense anticipée à chaque instant. Leurs résultats arguent en faveur d'une libération de dopamine endogène plus importante lorsque la récompense n'est pas anticipée (chacune des deux conditions étant comparée au repos, Zald *et al.*, 2004).

Conclusion : rôles de la dopamine dans l'apprentissage

L'activité phasique des neurones dopaminergiques du mésencéphale chez le singe possède les caractéristiques d'un signal d'ajustement (ou d'erreur) de la prédiction de la récompense, qui peut être transféré de la récompense primaire aux stimuli prédictifs de la récompense. La dopamine pourrait ainsi intervenir dans le transfert de la valeur motivationnelle (*incentive value*) de la récompense à un objet ou une action, influençant par la suite la sélection de l'action. Ce rôle dans l'attribution d'une « désirabilité » (*wanting*) serait distinct de – mais ferait suite à – la représentation

de la valeur hédonique de l'objet (*liking*). Cette dernière ne dépendrait pas de la dopamine (Berridge et Robinson, 1998).

Ce codage de l'erreur de prédiction de la récompense par la dopamine pourrait servir de signal d'apprentissage au sein du striatum et du cortex préfrontal, permettant de guider le comportement vers un but.

L'erreur de prédiction au cœur de l'apprentissage

On peut ainsi considérer deux rôles distincts joués par la dopamine à travers la signalisation de l'erreur de prédiction, en relation avec certains modèles computationnels d'apprentissage par renforcement (tel que celui illustré par la figure II.8) (Houk *et al.*, 1995; Schultz, 1998; Sutton et Barto, 1998; Dayan et Balleine, 2002).

D'une part, les neurones dopaminergiques de l'ATV principalement, projetant dans le striatum ventral, seraient associés à une fonction de « critique » : ils fourniraient un signal d'apprentissage permettant l'attribution et l'actualisation de la valeur des événements de l'environnement – cette valeur pouvant être représentée au sein de l'amygdale et du cortex orbitofrontal. D'autre part, les neurones dopaminergiques de la SN (partie compacte), projetant dans le striatum dorsal, participeraient à la fonction d'« acteur », en contrôlant l'apprentissage et la sélection des actions, et en particulier des routines comportementales (ou habitudes), en relation avec les boucles motrices cortico-striato-thalamo-corticales.

Le lien entre ces deux fonctions d'apprentissage – grosso-modo, apprendre à prédire et apprendre à agir – pourrait être réalisé au sein du striatum, qui permettrait au « critique » d'informer l'« acteur ».

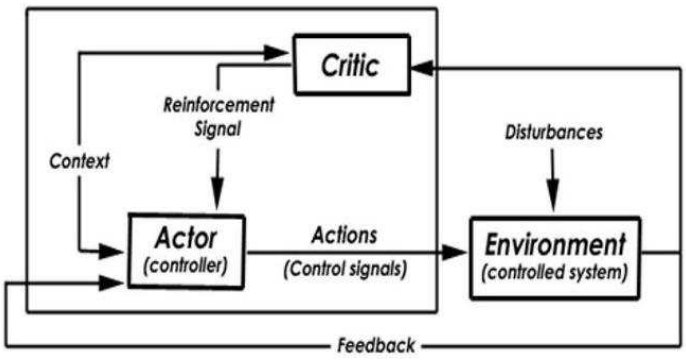


Figure II.8. Le modèle de l'acteur-critique. Schéma global des interactions entre l'acteur, le critique, et l'environnement, tel qu'il fut proposé en intelligence artificielle. Le critique envoie un signal de renforcement à l'acteur, actualisé à chaque instant (D'après Barto, 1995).

Cette dichotomie du rôle de la dopamine permet de rendre compte de nombreuses données expérimentales (voir la revue de Berridge, 2001), mais recouvre probablement une réalité bien plus complexe (Sugrue *et al.*, 2005). Certains développement récents des modèles d'apprentissage par renforcement cherchent par exemple à rendre compte de la distinction entre, d'une part, les comportements contrôlés et flexibles (tels que certains comportements d'approche vers la récompense), modulés par la dopamine, et, d'autre part, les comportements automatisés par l'apprentissage (Dayan et Balleine, 2002), ou encore les actions les plus automatiques, probablement innées, qui ne dépendraient pas de la dopamine (telle que la consommation de la récompense, Ikemoto et Panksepp, 1999 ; McClure *et al.*, 2003b).

Enfin, le rôle joué par la dopamine dans l'association entre événements et/ou actions expliquerait notamment son importance cruciale dans les mouvements (voire les opérations mentales) séquentiels (Graybiel, 1995 ; Berns et Sejnowski, 1996).

Dopamine et apprentissage au niveau synaptique

Outre les effets de modulation directe de la libération de glutamate décrits ci-dessus, l'effet de la dopamine striatale sur l'apprentissage pourrait être sous-tendu à plus long terme par des mécanismes de plasticité synaptique (ceux-ci pouvant être influencés par ceux-là). Des études in vitro suggèrent en effet que la potentiation et la dépression à long terme au sein de synapses cortico-striatales peuvent être modulés par une exposition à la dopamine (de tels résultats ont également été obtenus dans des synapses cortico-corticales, voir par exemple la revue proposée par Hyman *et al.*, 2006). Ces mécanismes associatifs de changement des poids synaptiques pourraient jouer un rôle crucial dans de nombreuses formes de plasticité dépendant de l'expérience, notamment d'apprentissage et de mémoire (Malenka et Bear, 2004).

II. 2.3. Les autres fonctions de la dopamine au sein du striatum

Rôle de la dopamine dans les processus attentionnels

Au-delà du rôle joué par la dopamine dans le traitement de la récompense, les systèmes mésocorticolimbique et nigrostriatal seraient également sensibles à d'autres stimuli, et notamment aux événements aversifs intenses (Salamone, 1994; Berridge et Robinson, 1998). Une petite fraction de neurones dopaminergiques du mésencéphale répondrait à de tels stimuli aversifs sans

répondre à la récompense (Mirenowicz et Schultz, 1996). Des études réalisées chez le rat suggèrent également une réponse des neurones dopaminergiques aux stimuli associés par conditionnement opérant à un événement aversif (décharge électrique, Gray *et al.*, 1999). Les interneurones enregistrés au sein du striatum chez le singe répondraient également aux stimuli aversifs (Ravel *et al.*, 1999). Ces réponses aux stimuli aversifs pourraient refléter un rôle de la dopamine dans des mécanismes motivationnels de recherche de la sécurité (Ikemoto et Panksepp, 1999 5804).

Mais les neurones dopaminergiques du mésencéphale répondraient également aux changements saillants de l'environnement, indépendamment de leur valence motivationnelle (Gray *et al.*, 1999 ; Horvitz, 2000). Certains auteurs ont ainsi suggéré un rôle de la dopamine dans l'apprentissage associatif en général, et non seulement dans l'apprentissage par renforcement (Young *et al.*, 1998). Mais une conception plus générale du rôle de la dopamine mésencéphalique considère les processus attentionnels intervenant dans le contrôle et la sélection de l'action. Le signal dopaminergique pourrait par exemple constituer un signal de nouveauté incitant à la génération de comportements non stéréotypés de recherche de récompense. Selon Redgrave et ses collaborateurs, les neurones dopaminergiques indiqueraient le niveau de priorité, ou le niveau de désir des stimuli pour l'organisme au système des ganglions de la base (Redgrave *et al.*, 1999b). Ils interviendraient ainsi dans la réallocation des ressources attentionnelles et comportementales en faveur des événements saillants non anticipés – et non des récompenses en particulier, et assisteraient la prise de décision (voir ci-dessous).

Enfin, certains travaux récents soulignent le rôle possible du système dopaminergique mésolimbique dans l'intégration, non seulement motrice, mais également sensorielle, du fait notamment des projections émanant du striatum vers les relais sensoriels du thalamus (Salamone *et al.*, 1997 ; Gray *et al.*, 1999). Les ganglions de la base pourraient en effet jouer un rôle dans la focalisation et le regroupement d'aspects particuliers des réponses neuronales distribuées à travers différentes régions corticales (Brown et Marsden, 1998).

Rôle de la dopamine dans la prise de décision

Les récompenses aident à fournir un système de valeurs servant de références pour la prise de décision. Leur prédiction peut en outre permettre une prise de décision plus efficace. Le rôle présumé de la dopamine dans la prédiction de la récompense, et peut-être dans la signalisation d'autres événements saillants, pourrait influencer la sélection de l'action adaptée au contexte.

Selon certains auteurs, il s'agirait là d'un rôle central de la dopamine et des ganglions de la base. Ces derniers constitueraient ainsi selon Redgrave et ses collaborateurs un système centralisé de sélection des stratégies comportementales, spécialisé dans la résolution des conflits entre les sous-systèmes en compétition pour les ressources motrices et/ou cognitives (Redgrave *et al.*, 1999a).

Certains travaux de modélisation ont ainsi montré que les mécanismes relativement simples de fluctuations de la dopamine striatale en fonction de l'évaluation d'événements futurs pouvaient effectivement guider la sélection de stratégies comportementales. Certains troubles cognitifs observés notamment dans la maladie de Parkinson pourraient résulter d'un déficit de libération de la dopamine tonique, qui empêcherait l'utilisation du signal dopaminergique phasique prédictif (Berns et Sejnowski, 1996 ; Egelman *et al.*, 1998). Plus récemment, Pessiglione et ses collaborateurs ont proposé que la dopamine endogène libérée de manière tonique module le couplage entre exécution motrice et délibération mentale (Pessiglione *et al.*, 2005).

La dopamine diffusée au sein du cortex, et en particulier du cortex préfrontal, pourrait également influencer la sélection de stratégies comportementales à travers son influence sur la stabilité des représentations en mémoire de travail, décrite ci-dessous.

II. 2.4. Rôle de la dopamine au sein du cortex préfrontal : la mémoire de travail

Données recueillies chez l'animal

Le rôle de la dopamine a également été étudié au niveau cortical, et en particulier préfrontal. Une déplétion expérimentale de la dopamine dans les aires préfrontales du singe rhésus produiraient en effet des déficits de la performance en mémoire de travail (Brozoski *et al.*, 1979 ; d'après Goldman-Rakic *et al.*, 2000). Des études en microdialyse ont également suggéré une libération de dopamine au niveau préfrontal au cours de tâches impliquant la mémoire de travail chez le macaque (Watanabe *et al.*, 1997).

L'importance du cortex préfrontal, et en particulier dorsolatéral, dans le maintien de l'information en mémoire de travail est largement étudiée en électrophysiologie chez l'animal. Certains neurones enregistrés au sein de cette région présenteraient ainsi une sélectivité à certaines caractéristiques physiques (telles que la localisation ou la couleur) d'un stimulus, pertinentes pour la

tâche, lorsque celles-ci doivent être maintenues en mémoire pendant un délai (Fuster, 1973 ; Goldman-Rakic, 1995b ; Rainer *et al.*, 1998; Fuster, 2000).

L'équipe de Goldman-Rakic a montré que le blocage sélectif des récepteurs de type D_1 modifiait l'activation de neurones préfrontaux pendant le délai au cours de tâches à réponse différée, sans affecter leur excitabilité générale (Williams et Goldman-Rakic, 1995). En revanche, le blocage des récepteurs de type D_2/D_3 entraînerait seulement une inhibition générale de l'activité des cellules cibles.

L'influence ainsi mesurée aux niveaux comportemental et cellulaire d'un antagoniste des récepteurs D_1 semble dépendre de la dose employée, et suggère une modulation biphasique de la mémoire de travail par la dopamine. Cette hypothèse est illustrée par la figure II.9, qui suggère l'existence d'un niveau optimal d'occupation des récepteurs D_1 pour une signalisation physiologique et une performance optimale (Goldman-Rakic *et al.*, 2000). Il est possible que cet effet de la dopamine au niveau préfrontal rende compte de certains déficits cognitifs observés dans la maladie de Parkinson et dans la schizophrénie.

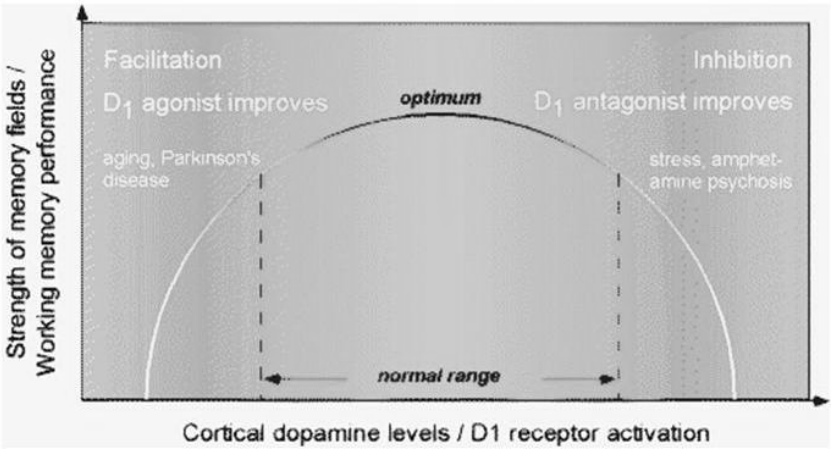


Figure II.9. Relation entre la libération de dopamine au sein du cortex préfrontal et la mémoire de travail. Effet dose-dépendant d'un antagoniste sélectif des récepteurs D_1 sur l'activité des neurones préfrontaux (d'après Goldman-Rakic *et al.*, 2000).

Comme nous l'avons décrit dans la section consacrée aux circuits de la dopamine, les récepteurs de type D_1 seraient bien positionnés pour influencer le traitement de l'information sensorielle au sein du cortex, en particulier du cortex préfrontal. La dopamine influencerait en effet la libération de glutamate au niveau des épines dendritiques des neurones pyramidaux ; elle semble avoir une influence similaire auprès des interneurones inhibiteurs du cortex préfrontal. Les effets dose-dépendants de la libération de dopamine sur l'activité des cellules pyramidales pourraient ainsi

résulter de l'interaction entre ces deux influences opposées (voir figure ci-dessous) (Goldman-Rakic *et al.*, 2000).

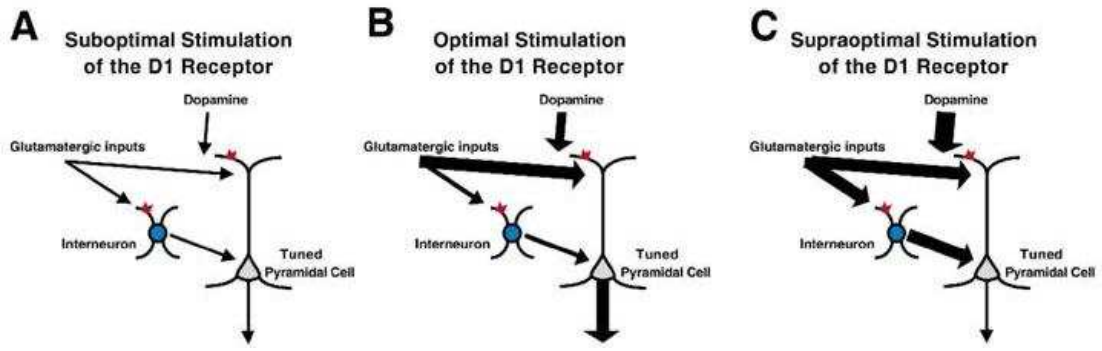


Figure II.10. Un modèle de la relation entre la stimulation du récepteur D_1 et la performance en mémoire de travail. Voir les explications dans le texte (d'après Goldman-Rakic *et al.*, 2000).

Modélisations des effets de la dopamine sur un réseau neuronal

Mais outre ses effets sur la libération de glutamate, la dopamine semble influencer de nombreux courants ioniques au niveau même des cellules pyramidales et des interneurones du cortex préfrontal. Elle modulerait en particulier les récepteurs glutamatergiques et GABAergiques, et agirait directement sur le niveau basal d'excitabilité de ces neurones *via* leurs canaux sodiques et potassiques (Seamans et Yang, 2004). Il est d'autant plus difficile de déterminer la ou les fonctions de la dopamine préfrontale que celle-ci est capable de réguler l'activité neuronale dans des directions opposées, augmentant et diminuant les courants excitateurs et inhibiteurs (comme le suggèrent les études in vitro compilées par Seamans et Yang, 2004). De récents travaux de modélisation se sont attachés à capturer les effets spécifiques de la dopamine sur un réseau neuronal correspondant au cortex préfrontal (Servan-Schreiber *et al.*, 1998 ; Durstewitz *et al.*, 1999).

Les modèles proposés par Durstewitz et ses collaborateurs en particulier cherchent à prendre en compte les modifications induites par la dopamine au niveau des canaux ioniques, *via* la stimulation des récepteurs D_1 et D_2 (Durstewitz *et al.*, 1999 ; Seamans et Yang, 2004). Leurs résultats suggèrent que la stimulation modérée des récepteurs D_1 par la dopamine entraîne une augmentation de la stabilité de l'activité du réseau. Le patron d'activation induit par des afférences excitatrices résisterait en effet davantage aux interférences causées par l'arrivée d'une nouvelle stimulation excitatrice ou par le bruit. La stimulation des récepteurs D_1 augmenterait ainsi la robustesse des représentations stockées par le système ; ces propriétés sont représentées par l'état 2 dans la figure II.11. Une stimulation relativement importante des récepteurs dopaminergiques D_2

aurait l'effet inverse, en diminuant la stabilité de ces représentations ; elle induirait ainsi une plus grande « distractibilité » du système (état 1 dans la figure II.11, Seamans et Yang, 2004).

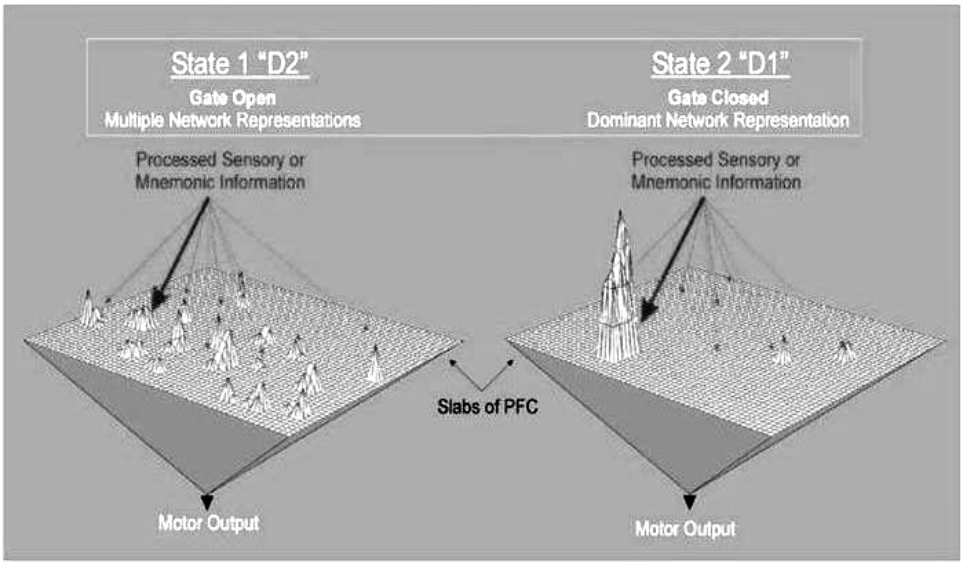


Figure II.11. Un modèle à deux états de l'action de la dopamine au sein du cortex préfrontal. Une petite partie du cortex préfrontal (*slab*) est représentée, et les pics dénotent des états *up* et *down*, correspondant à une activité récurrente soutenue nécessaire pour maintenir un item en mémoire de travail. Dans l'état 1 (à gauche), la modulation du récepteur D_2 prédomine, diminuant de manière globale l'inhibition du réseau. De nombreuses afférences vers le cortex préfrontal ont alors accès au tampon de la mémoire de travail, permettant la succession de représentations multiples et instables. Dans l'état 2 (à droite), la modulation par le récepteur D_1 prédomine, et l'inhibition globale est augmentée. L'accès des afférences au réseau est donc plus difficile, et un petit nombre de représentations peut être fortement stabilisé. La libération de dopamine permettrait l'exploration de l'espace des afférences (état 1), puis la sélection et la stabilisation de quelques représentations, l'effet des afférences les plus faibles étant supprimé (état 2) (D'après Seamans *et al*., 2004).

Cette influence différentielle exercée par la libération de dopamine, tant en terme de type de récepteur activé que de force de l'activation (c'est-à-dire de concentration du neurotransmetteur), se traduirait par un effet dynamique remarquable. La libération phasique de dopamine (au-dessus du niveau de base tonique) entraînerait dans un premier temps l'activation des récepteurs D_2 au sein de la synapse (où ce type de récepteur serait majoritaire), ce qui déstabiliserait l'activité du réseau et le ferait basculer dans un état 1 (état flexible). Puis la diffusion de la dopamine à l'extérieur de la synapse lui permettrait d'activer principalement les récepteurs D_1 (plus nombreux hors de la synapse, et dont les effets sur la stabilité du réseau à faible dose de dopamine seraient plus importants que les effets des récepteurs D_2). Un nouvel état d'activation neuronale robuste (état 2) serait ainsi établi. En résumé, la libération phasique de dopamine permettrait le basculement

transitoire de l'état d'activation du réseau. Elle induirait ainsi sa « remise à zéro », permettant l'accès de nouvelles informations en mémoire de travail. Un tel mécanisme pourrait sous-tendre la représentation dans le cerveau d'un nouvel objectif à atteindre. En revanche, la libération tonique de dopamine au sein du cortex préfrontal confèrerait une certaine stabilité, et permettrait donc le maintien des représentations en mémoire de travail.

Ce modèle basé sur les données neurobiologiques converge bien avec certains modèles computationnels antérieurs, postulant un rôle de la dopamine dans la modulation du gain ou rapport signal/bruit des neurones, et dans le filtrage de l'information afférente (Servan-Schreiber *et al.*, 1990 ; Braver *et al.*, 1999). Certaines de ces approches considèrent cependant que cette influence se traduirait par une restriction globale des nouvelles afférences sur les neurones pyramidaux – l'activité phasique et tonique se distinguant non par le type d'effet mais par sa fenêtre temporelle (Dreher *et al.*, 2002).

Données recueillies chez l'homme

Chez l'homme, l'implication du cortex préfrontal dans la mémoire de travail est également très documentée. Les études menées en IRMf concordent avec les travaux chez le singe en soulignant l'importance du cortex préfrontal et en particulier dorsolatéral dans la manipulation d'information en mémoire de travail (D'Esposito *et al.*, 2000).

Le rôle spécifique de la dopamine est plus difficile à étudier. Les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent présenter des déficits de la mémoire de travail, qu'un traitement supplétif de la fonction dopaminergique (L-DOPA) est capable de corriger à un stade précoce (Marie et Defer, 2003). Les effets de la stimulation des récepteurs D_1 sur la performance en mémoire de travail ont également été suggérés chez des sujets sains (Muller *et al.*, 1998).

Un marqueur récemment développé pourrait permettre d'étudier la libération de dopamine *in vivo* au sein du cortex cérébral grâce à sa haute affinité pour les récepteurs de type D_2. Des travaux employant ce marqueur suggèrent qu'au cours de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail, comparée à une tâche d'attention soutenue, une modification de l'activité dopaminergique était induite dans le cortex préfrontal ventral et dans les structures temporales limbiques (Aalto *et al.*, 2005). Des travaux futurs possédant en particulier une meilleure résolution temporelle pourraient permettre de mieux comprendre le rôle respectif des deux types de récepteurs dopaminergiques.

Remarque : mémoire de travail et dopamine au sein du striatum

Les effets de la dopamine libérée au sein du striatum sur la mémoire de travail sont mal connus. Des données d'imagerie cérébrale suggèrent une implication du striatum dans la performance de tâche de mémoire de travail spatiale (Postle et D'Esposito, 1999; Lewis *et al.*, 2004), en accord avec les études de lésions réalisées chez l'animal (Collins *et al.*, 2000). Certaines études réalisées en TEP chez des patients porteurs de la maladie de Parkinson et chez des sujets sains âgés suggèrent que la diminution de l'activité dopaminergique au sein du striatum est associée à une moins bonne performance dans certaines tâches, notamment de mémoire de travail (Marie et Defer, 2003; Reeves *et al.*, 2005). D'autres études sont nécessaires pour comprendre l'implication spécifique des ganglions de la base et de la dopamine libérée au niveau sous-cortical dans la mémoire de travail, ainsi que les relations entre ces systèmes et le cortex préfrontal.

Les fonctions exécutives

La mémoire de travail est étroitement liée aux fonctions exécutives (Baddeley et Della Sala, 1996). En influençant la stabilité des représentations actives au sein du cortex, en particulier préfrontal, la modulation par la dopamine de la réactivité des neurones cibles pourrait également intervenir dans les fonctions exécutives (Nieoullon, 2002; Seamans et Yang, 2004). Mais la contribution de la dopamine corticale à des processus tels que la sélection de l'action n'est pas encore élucidée. Les études de pharmacologie (Mehta *et al.*, 1999 ; Mehta *et al.*, 2005) et de variation de la fixation de dopamine endogène striatale mesurée en TEP chez le sujet âgé (Backman *et al.*, 2000 ; Reeves *et al.*, 2005) suggèrent une influence complexe de la dopamine sur une vaste gamme de tâches cognitives, impliquant notamment les processus attentionnels et la planification. Parallèlement, les modèles du contrôle exécutif accordent une importance croissante à la signalisation dopaminergique corticale dans la sélection et la stabilisation des représentations adaptées au contexte ainsi que dans le changement flexible de ces représentations au cours du temps (voir la première section de cette introduction).

II.3. Conclusions

La dopamine intervient dans une variété de processus intéressant les niveaux cortical et sous-cortical. Au niveau striatal, elle pourrait moduler le contrôle de la motricité (Brooks, 2001), signaler l'erreur de prédiction de la récompense (Schultz *et al.*, 1997), permettre l'attribution d'une valeur motivationnelle aux stimuli associés à la récompense, et intervenir ainsi dans l'apprentissage par renforcement (Montague *et al.*, 1996 ; Schultz, 1998).
Certains auteurs suggèrent cependant un rôle plus général de la dopamine striatale dans l'apprentissage associatif (Young *et al.*, 1998), dans les processus attentionnels et intégratifs sensori-moteurs (Salamone *et al.*, 1997 ; Brown et Marsden, 1998; Gray *et al.*, 1999), dans la sélection de l'action (Berns et Sejnowski, 1996 ; Redgrave *et al.*, 1999b), ou encore dans le découplage entre la sélection de l'action et l'exécution motrice (Pessiglione *et al.*, 2005).

Dans le cortex, et en particulier le cortex préfrontal, la libération de dopamine pourrait moduler le filtrage de l'information afférente (Servan-Schreiber *et al.*, 1990; Braver *et al.*, 1999 ; Dreher *et al.*, 2002) et le maintien des représentations actives (Durstewitz *et al.*, 1999; Goldman-Rakic *et al.*, 2000). Elle interviendrait de cette manière dans la mémoire de travail, la sélection de l'action et plus généralement le contrôle cognitif du comportement.

La distinction entre les fonctions sous-tendues par les cibles corticales et sous-corticales de la dopamine constitue probablement une simplification exagérée, dans la mesure où ces régions cérébrales sont intimement liées, notamment au sein des boucles cortico-striato-thalamo-corticales. Ainsi, une étude récente suggère un rôle de la dopamine striatale endogène chez l'homme dans le basculement entre les règles appliquées (*set-shifting*) au cours d'une tâche d'appariement de cartes (proche du WCST décrit dans la section I.1) – fonction habituellement attribuée au cortex préfrontal (Monchi *et al.*, 2006). Le cortex préfrontal semble influencer l'activité de l'aire tegmentale ventrale en fonction de la tâche en cours (Robbins, 2000). En outre, les projections dopaminergiques à travers ces systèmes sont diffuses, et pourraient y libérer de la dopamine de manière simultanée. La dopamine pourrait d'ailleurs intervenir dans la focalisation et la coordination à travers les éléments de ces différentes boucles, *via* les ganglions de la base (Wise *et al.*, 1996; Brown *et al.*, 2001; Cassidy *et al.*, 2002).

La libération de dopamine ne semble pas avoir d'effets excitateurs ou inhibiteurs sur les neurones cibles, mais module plutôt la manière dont ceux-ci répondent aux autres neurotransmetteurs (Schneider *et al.*, 1984 ; d'après Servan-Schreiber *et al.*, 1998; Seamans et

Yang, 2004). Un tel effet de modulation a été observé aux niveaux cortical et sous-cortical (Nieoullon, 2002).

De nombreuses conceptions du rôle de la dopamine convergent ainsi sur la vision globale suivante. La dopamine pourrait structurer l'évaluation des objectifs et du comportement lié à la récompense en interagissant avec les circuits qui encodent une information précise à propos d'un stimulus et de ce qu'il prédit. Une telle information relative aux expériences liées à la récompense, aux indices prédictifs, et aux séquences d'action est probablement stockée via des mécanismes similaires à ceux qui sous-tendent les autres formes de mémoire associative à long terme, c'est-à-dire par des changements d'activité complexes des profils et des forces d'activation des synapses excitatrices glutamatergiques, et peut-être des effets similaires au niveau des synapses inhibitrices GABAergiques (Hyman *et al.*, 2006). Les interactions associatives entre les afférences dopaminergiques et glutamatergiques dans des structures aussi variées sur le plan fonctionnel que le striatum dorsal et ventral, l'amygdale, et le cortex préfrontal pourraient réunir l'information relative à l'état motivationnel de l'organisme avec des informations sensorielles spécifiques et des réponses motrices stockées (réalisant ainsi l' « interface entre motivation et cognition » envisagée par Mogenson *et al.*, 1980).

Au-delà des régions cérébrales unitaires, il apparait donc essentiel de comprendre la dynamique d'activité du réseau entier, ainsi que les interactions entre les sous-régions impliquées dans la récompense et le contrôle exécutif.

Le contrôle exécutif et la récompense

Notre revue de la littérature a permis de souligner la convergence de deux vastes domaines de recherche, relatifs au contrôle exécutif et au traitement de la récompense. Le cortex préfrontal pourrait ainsi constituer un « générateur de diversité », produisant des hypothèses relatives au monde extérieur et aux actions possibles (Changeux et Dehaene, 1989), dont la mise en œuvre pourrait intéresser des régions sous-corticales telles que le striatum. Le signal dopaminergique de récompense afférent constituerait un signal de sélection permettant de choisir parmi ces hypothèses (Dehaene et Changeux, 1991) et de faciliter l'apprentissage des associations adéquates entre les signaux de l'environnement et le comportement.

L'organisation fonctionnelle de ces systèmes chez l'homme demeure mal connue ; ces questionnements ont motivé les travaux expérimentaux présentés ci-dessous.

III. Objectifs de ce travail de thèse

Afin d'étudier ces deux aspects complémentaires du contrôle comportemental, nous avons développé une tâche nouvelle chez l'homme, impliquant des processus d'apprentissage basés sur la récompense et sur un processus élémentaire de déduction. Cette tâche avait été proposée par Procyk et ses collaborateurs dans une version plus simple, et employée chez le macaque (Procyk *et al.*, 2000). L'animal devait rechercher une séquence motrice par essai et erreur. Lorsque son premier choix était correct, un signal auditif l'informait qu'il pouvait chercher le deuxième élément de la séquence, puis le troisième (qui théoriquement pouvait être déduit par élimination). En cas d'erreur, en revanche, il devait recommencer la séquence depuis le premier appui. La récompense était délivrée lorsque la séquence entière était exécutée. Le singe devait alors répéter la même séquence trois fois, recevant la récompense à la fin de chaque répétition ; puis la recherche d'une nouvelle séquence débutait.

Les enregistrements de neurones au sein de la portion antérieure du sillon cingulaire, homologue supposé du cortex cingulaire antérieur chez l'homme, ont permis d'identifier des cellules activées spécifiquement par l'ordre sériel des mouvements, indépendamment de la position de la main ou de la cible. Ces résultats font écho à certains travaux suggérant des propriétés similaires au sein du noyau caudé chez le singe (Kermadi et Joseph, 1995). Ils suggèrent un rôle de la région cingulaire antérieure dans l'encodage des événements moteurs ou sensoriels permettant l'anticipation de la fin de la séquence et de l'obtention de la récompense.

De plus, de nombreux neurones montraient une activité liée spécifiquement à la période de la tâche. Procyk et ses collaborateurs ont en effet identifié des cellules spécifiques de la période de recherche, et d'autres spécifiques de la période de répétition. L'activité de ces deux populations pourrait sous-tendre des régimes distincts de contrôle de la performance, l'un flexible et nécessitant un effort de contrôle – en accord avec certaines données de neuroimagerie obtenues chez l'homme (Bush *et al.*, 2000 ; Kerns *et al.*, 2004) – et l'autre de contrôle plus routinier de la performance motrice. Elle pourrait également s'expliquer en termes de prédiction de la récompense, dans la mesure le moment de son obtention ne pouvait être anticipé lors de la recherche, tandis qu'il était totalement prédit dans la seconde. Un tel engagement dans l'anticipation des récompenses constituerait une similarité supplémentaire avec l'activité mesurée au sein du striatum (voir ci-dessus), et serait également en accord avec des études récentes d'imagerie cérébrale réalisée chez l'homme, suggérant l'implication du cortex cingulaire antérieur dans le contrôle de la performance en relation avec l'apprentissage par renforcement (Brown et Braver, 2005). Ces deux interprétations

ne sont pas exclusives et suggèrent un rôle pivot de cette région frontale dans la réalisation et l'actualisation du plan comportemental en fonction de ses conséquences, ou des récompenses anticipées (Ridderinkhof *et al.*, 2004).

Enfin, les neurones spécifiques de la période de recherche ou de répétition montraient une propriété remarquable, illustrée par la figure ci-dessous : la transition de leur activité entre la période de recherche et celle de répétition se produisait toujours après le deuxième appui, c'est-à-dire lorsque le singe avait accumulé suffisamment d'information pour anticiper la séquence entière, avant de l'avoir exécutée. Cette observation suggère que le singe était capable d'anticiper la fin de la tâche, et donc d'identifier la solution, avant sa réalisation complète.

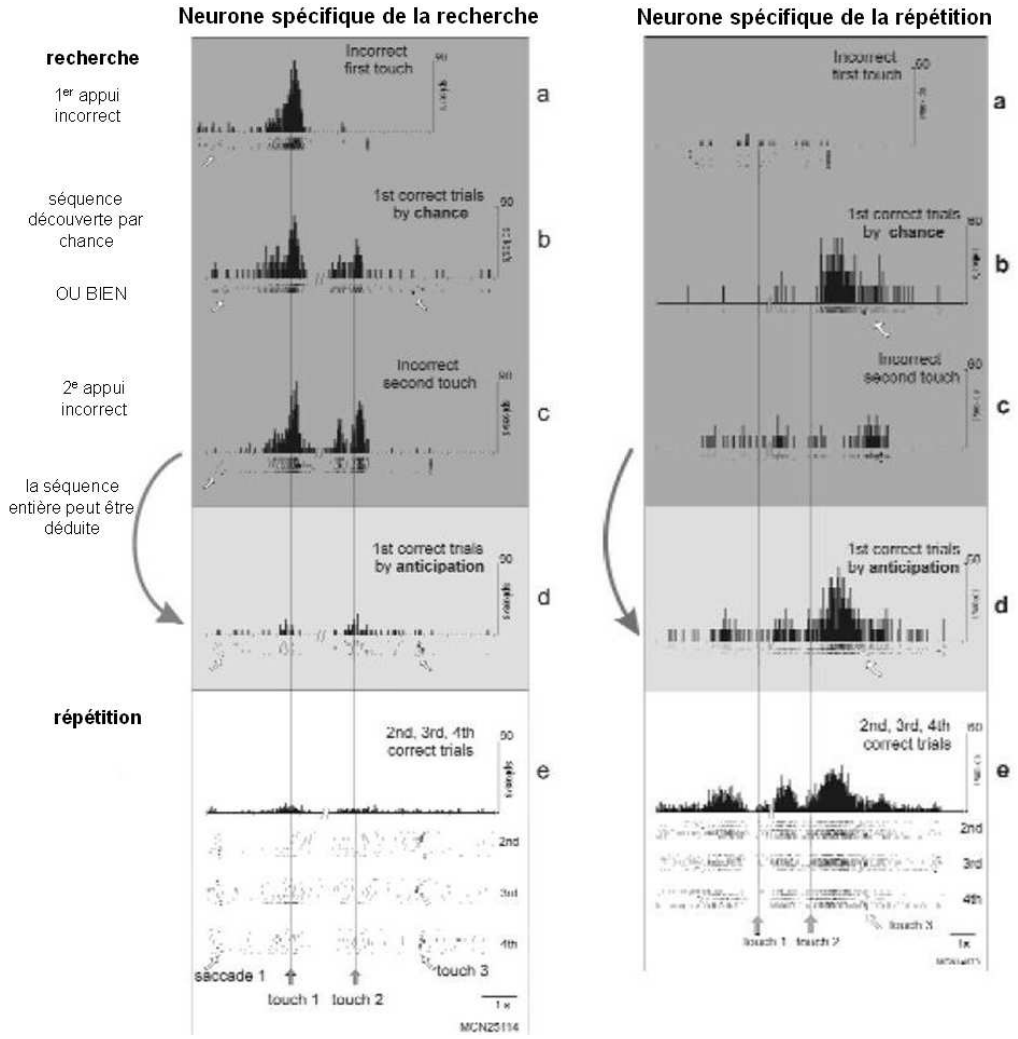


Figure III.1. Des neurones spécifiques de l'activité de recherche ou de répétition d'une séquence motrice. Procyk et ses collaborateurs ont enregistré l'activité de neurones au sein du cortex cingulaire antérieur du macaque pendant une tâche de recherche de séquence motrice. L'activité de neurones spécifiques de la recherche s'effondrait dès que l'animal avait accumulé suffisamment d'information pour déduire la séquence correcte, avant de l'avoir effectivement testée (après le second appui, que celui-ci soit correct ou non). Le profil d'activité inverse était observé au sein de neurones spécifiques de la répétition (d'après Procyk *et al.*, 2000).

La tâche d'apprentissage de séquence motrice employée par Procyk et ses collaborateurs chez le singe nécessite ainsi l'adaptation flexible du comportement en réponse aux signaux de renforcement de l'environnement, engageant dans certaines circonstances un processus élémentaire de déduction (la séquence entière pouvant être connue sans être intégralement testée), et engageant de manière dynamique le système en fonction de la phase comportementale en cours. Nous avons adapté à l'homme une tâche similaire à celle employée par Procyk *et al.* chez le singe, afin d'étudier chez l'homme les bases cérébrales de ces processus grâce à l'IRMf et à la TEP avec un antagoniste de la dopamine endogène.

Corrélats préfrontaux et sous-corticaux du contrôle exécutif et du traitement de la récompense: Etude en IRMf

L'étude menée en IRMf s'est donné plusieurs objectifs. Nous avons dans un premier temps étudié la dynamique de l'activité cérébrale, et en particulier préfrontale, durant l'apprentissage par le renforcement et par la déduction. Nous avons ainsi pu caractériser l'adaptation au cours du temps du réseau cérébral de contrôle exécutif à des variations transitoires de la demande cognitive.

Le second objectif consistait à déterminer la relation entre ces variations d'activité et des mécanismes élémentaires de déduction permettant d'anticiper la réception d'une récompense (auto-évaluation, voir ci-dessus I.2.2.7).

Le troisième objectif consistait à mieux comprendre le traitement cérébral du feed-back visuel délivré au sujet pour guider l'exécution de la tâche. En particulier, nous avons cherché à évaluer la contribution du signal de récompense (*via* le calcul de l'erreur de prédiction de la récompense), et de la quantité d'information véhiculés par le feed-back dans l'activité cérébrale corticale et sous-corticale.

Rôle de la dopamine au sein du striatum dans le guidage de l'action par la récompense: Etude en TEP

L'un des objectifs de ce travail de thèse était d'évaluer le rôle du système dopaminergique dans l'apprentissage guidé par la récompense chez l'homme *in vivo*. La possibilité d'utiliser la TEP pour mesurer des modifications de la dopamine endogène au cours d'activations sensori-motrices et cognitives a été récemment proposée. Une telle approche permettant potentiellement d'étudier *in*

vivo la « neurochimie fonctionnelle » humaine est cependant relativement complexe à mettre en œuvre ; son utilisation est encore limitée à quelques travaux (tels que ceux décrits ci-dessus dans la section consacrée aux fonctions de la dopamine).

La série d'expériences que nous avons menées en TEP s'est inscrite dans ce contexte. Notre étude s'est ainsi fixé deux objectifs, l'un cognitif et l'autre méthodologique. Le premier consistait à mieux cerner le rôle de la dopamine striatale lors de l'apprentissage par renforcement et l'exécution d'une tâche motrice. Pour ce faire, nous avons adapté la tâche de recherche de séquence motrice employée en IRMf au paradigme en bloc de la TEP. Notre second objectif était d'évaluer la sensibilité d'une nouvelle méthode de mesure de la dopamine endogène chez l'homme en TEP, développée par Pappata et ses collaborateurs (Pappata *et al.*, 2002), après avoir amélioré son modèle d'analyse. Nous l'avons également comparée à une autre méthode de mesure plus classiquement employée avec cette technique d'imagerie cérébrale.

Deuxième partie

ETUDES EXPERIMENTALES

I. Conception de la tâche

Nous avons adapté une tâche d'apprentissage par essais et erreurs, similaire en principe au jeu du Mastermind (bien que beaucoup plus simple) et utilisée initialement dans une version plus simple encore par Procyk et ses collaborateurs (Procyk *et al.*, 2000). Dans cette tâche, les sujets cherchent une séquence cachée de quatre appuis sur un boîtier de réponse par essais et erreurs. Par exemple, durant une période de recherche donnée, la séquence à découvrir peut être l'appui sur les boutons dans l'ordre B, C, D, A (voir figure I.1). Après chaque appui, ils reçoivent un feed-back visuel simple (également désigné sous le terme de récompense car la tâche était réalisée dans la perspective d'un bonus financier, voir Matériel et méthodes). Lorsqu'ils pressent le bouton correct, ils reçoivent un feed-back positif (cercle jaune) et sont autorisés à rechercher l'élément suivant de la séquence. Si au contraire les sujets pressent un bouton incorrect, le feed-back est négatif (cercle rouge) et ils doivent recommencer la séquence depuis le départ avant de pouvoir tester une autre hypothèse.

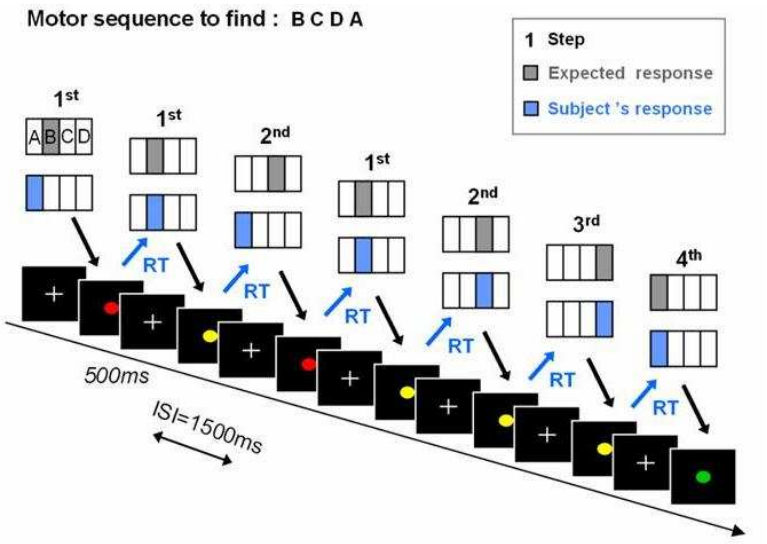


Figure I.1. Organisation temporelle de la tâche comportementale. La figure illustre un exemple simple du déroulement d'une période de recherche, où la séquence cachée était B C D A. Le sujet devait trouver cette séquence de quatre appuis sur un boîtier de réponses par essais et erreurs. Il a d'abord testé la réponse A, et a reçu un feed-back négatif sur l'écran (cercle rouge) lui indiquant que sa réponse était incorrecte. Le sujet a ensuite testé la réponse B, qui

était correcte (cercle jaune) ; ce premier élément de la séquence était alors connu. Le sujet a alors testé A comme second élément, qui était incorrect. Il a du recommencer la séquence entière depuis le début (B), puis a testé les réponses C, puis D, et enfin A, qui toutes étaient correctes. A cet instant le problème était entièrement résolu (cercle vert). Les temps de réponse étaient mesurés à partir de l'apparition du cercle de feedback jusqu'à l'appui sur un bouton (flèche bleue) (d'après Landmann *et al.*, 2007).

Lorsque les sujets ont trouvé et exécuté la séquence entière correctement, ils reçoivent un signal de feed-back vert. Ils doivent ensuite répéter la séquence un nombre variable de fois, en recevant toujours un feed-back à l'écran. Cette période d'exécution routinière termine brutalement par la réception d'un feed-back négatif, signalant que l'ancienne séquence n'est plus valide et que les sujets doivent en chercher une nouvelle. Ainsi se succèdent des périodes de recherche et d'exécution routinière. En ce sens, cette tâche rappelle le WCST, dans lequel les sujets doivent également découvrir un critère pour trier les cartes présentées et ensuite l'appliquer durant plusieurs essais avant de basculer vers un nouveau critère. Cependant, la tâche employée dans notre paradigme se distingue de la WCST en permettant à la fois l'apprentissage basé sur la récompense et sur la déduction. Lorsque les sujets cherchent la séquence correcte, ils peuvent occasionnellement la découvrir par hasard (*découverte par hasard*). Lorsqu'au contraire ils ont testé toutes les possibilités sauf une à une étape donnée, ils peuvent déduire que la dernière possibilité restante est nécessairement correcte (*découverte par la déduction logique*). Notons que dans de tels essais, ils reçoivent un feed-back négatif et doivent recommencer l'exécution de la séquence entière à partir du début. Cependant, après le troisième pas de la séquence, la logique leur permet d'être certains d'avoir trouvé la séquence correcte. En comparant les événements cérébraux associés à la découverte par hasard *vs* par la déduction logique, nous pouvons dissocier le moment où les sujets connaissent la séquence correcte du moment où ils l'exécutent.

Pour faciliter l'analyse des données d'IRMf, nous avons développé un modèle précis des opérations cognitives impliquées dans la résolution de la tâche (voir figure II.2). Il s'agit d'un membre d'une large classe d'algorithmes capable de découvrir la séquence inconnue en un temps optimum.

Modèle de résolution de la tâche

L'algorithme utilisé pour modéliser la performance des volontaires durant la tâche suppose que ceux-ci puissent maintenir en mémoire les hypothèses restant à tester (ensemble T), ainsi que les éléments de la séquence déjà validés (ensemble K). Il implique également que les volontaires

évaluent l'écart entre le feed-back obtenu et celui qu'ils attendaient (erreur de prédiction de la récompense), et utilisent cette information pour valider ou au contraire rejeter l'hypothèse testée. Enfin, l'algorithme suppose que les volontaires déduisent la solution lorsqu'ils réalisent qu'une seule hypothèse à tester demeure.

En détail, la réception de la récompense entraîne les événements suivants (voir figure II.2):

1. Le feed-back visuel (jaune, rouge ou vert) est évalué et transformé en un signal de récompense interne (appelé « récompense objective »). Ce signal est alors comparé à la récompense attendue, et l'erreur de prédiction de la récompense est générée par soustraction.
2. Si l'erreur de prédiction de la récompense est positive – la récompense est meilleure que celle qui était attendue-, l'hypothèse pour le « step » en cours est valide ; elle est ajoutée à l'ensemble K et éliminée de l'ensemble T.

   Si, au contraire, l'erreur de prédiction de la récompense est négative – et donc la récompense est moins bonne que celle qui était attendue, l'hypothèse est invalide, et peut être éliminée de l'ensemble T.

   Enfin, lorsque la récompense obtenue est exactement celle qui était attendue, le sujet est simplement en train d'exécuter une partie connue de la séquence et doit par conséquent se contenter d'avancer d'un step au prochain essai.
3. A chaque fois que l'ensemble T a été modifié, il est possible de faire une déduction logique : *si* un seul élément demeure dans l'ensemble T, cet élément est nécessairement l'élément correct et peut être ajouté à l'ensemble K.
4. Lorsque l'ensemble K est complet, c'est-à-dire lorsque la séquence a été découverte dans son entier, le sujet bascule en mode de routine.

   Dans le cas contraire, le sujet prépare la réponse pour le step suivant en sélectionnant une action, la prélevant soit dans l'ensemble K des hypothèses connues (s'il doit recommencer l'exécution de la séquence), soit dans l'ensemble T des hypothèses à tester (s'il doit générer une nouvelle hypothèse).

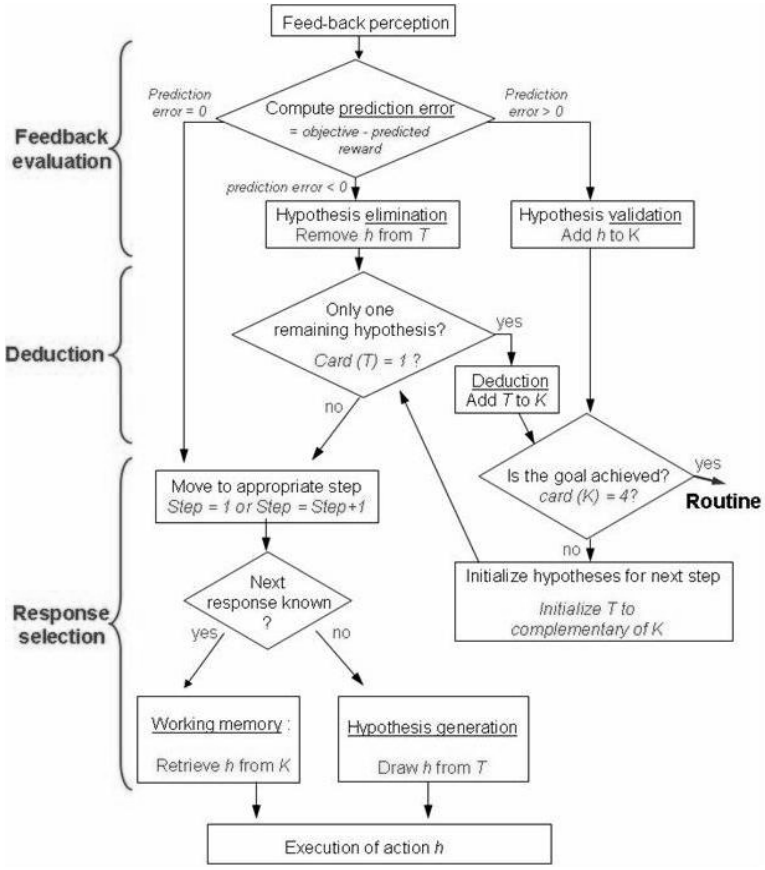


Figure I.2. Modèle fonctionnel de résolution de la tâche de recherche de séquence motrice. Nous avons conçu un algorithme de recherche hypothétique simple pouvant être suivi par les sujets. L'algorithme suppose que les sujets peuvent maintenir en mémoire les hypothèses qu'il reste à tester (ensemble *T*) ainsi que les éléments de la séquence qu'ils ont déjà validés (ensemble *K*). Il suppose également que les sujets évaluent l'écart entre le feed-back qu'ils reçoivent et celui qu'ils attendaient (erreur de prédiction de la récompense, losange du haut). Ils utilisent cette information pour soit valider soit rejeter leur hypothèse actuelle (*h*). Enfin, l'algorithme supposes aussi que les sujets peuvent déduire la solution une fois qu'ils réalisent qu'une seule hypothèse reste à tester (losange central) Card(*T*) = cardinal de l'ensemble *T*. (d'après Landmann *et al.*, 2007).

Nous avons implémenté cet algorithme complet dans Matlab afin de vérifier que le programme résolvait les problèmes en un nombre optimal d'essais. Les résultats des simulations ont été confrontés aux données comportementales acquises durant la réalisation de la tâche en IRMf ; ils sont présentés ci-dessous.

II. Etude en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

Méthodologie IRMf

Utilisée depuis le début des années 1990, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de mesurer des changements locaux de débit sanguin cérébral liés à l'exécution d'une tâche (Ogawa *et al.*, 1990). En effet, quand un groupe de neurones devient plus actif, une vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux se produit pour amener davantage d'oxygène vers ces régions plus actives. Or l'hémoglobine, vecteur de l'oxygène dans le sang, perturbe le champ magnétique de manière différente selon qu'elle porte ou non un atome d'oxygène. En réalité, l'augmentation du débit sanguin cérébral dans une région plus active du cerveau est supérieure à l'accroissement local de la demande d'oxygène de cette région. Par conséquent, c'est la baisse du taux de désoxy-hémoglobine (diluée dans un plus grand volume de sang oxygéné) que l'IRMf va mesurer, ou variation du signal BOLD (*Blood oxygenation-level dependent*), et qui correspondra à une augmentation de l'activité de cette région (Cohen et Bookheimer, 1994).

Cette réponse hémodynamique obtenue par effet BOLD résulte de processus physiologiques encore mal connus ; des travaux récents la relient en particulier au traitement local de l'information afférente (*inputs*) par les neurones (Logothetis, 2003).

De par sa bonne résolution spatiale -proche du millimètre-, sa relativement bonne résolution temporelle -de l'ordre de la seconde – et son caractère relativement non-invasif, l'IRMf est devenue un outil d'investigation privilégié des bases cérébrales des fonctions cognitives chez l'homme. En particulier, certains paradigmes dits « événementiels » permettent d'étudier la réponse hémodynamique des régions cérébrales à des événements discrets, de courte durée (par opposition aux paradigmes classiques « en blocs »). Il est alors possible d'analyser les données sur la base des réponses des sujets, et, dans une certaine mesure, de distinguer différentes étapes de la réalisation d'une tâche.

Dynamique de l'activité préfrontale et cingulaire durant une tâche de récompense et de déduction logique.

D'après l'article publié dans la revue Cerebral Cortex: « Dynamics of prefrontal and cingulate activity during a reward-based logical deduction task » (Landmann *et al.*, 2007).

Résumé

Nous avons employé les méthodes de psychophysique et d'IRMf pour étudier l'organisation cérébrale d'un processus de déduction logique élémentaire et de traitement de la récompense. Les sujets étaient engagés dans une tâche d'apprentissage par essais et erreurs, dans laquelle ils devaient inférer l'identité d'une séquence inconnue de quatre appuis sur un boîtier de réponses. Le dessin de la tâche permettait aux sujets de baser leurs inférences non seulement sur le renforcement qu'ils recevaient, mais aussi sur des déductions internes (auto-évaluation). L'analyse d'IRMf révélait un large réseau bilatéral préfrontal, cingulaire, pariétal, et striatal qui s'activait brusquement durant les périodes de recherche et s'effondrait durant les périodes suivantes de répétition de la séquence. L'analyse détaillée de la dynamique temporelle de ce réseau de recherche indiquait que celui-ci opérait selon des règles quasi-optimales incluant les déductions d'anticipation préalables à la réception effective de la récompense. Nos données suggèrent également une dissociation, en particulier au sein du striatum, entre certaines régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'erreur de prédiction de la récompense, et d'autres régions impliquées dans le traitement de l'information véhiculée par la récompense, indépendamment de sa valeur motivationnelle. En résumé, la dynamique de la déduction mentale impliquant un effort peut être suivie par l'IRMf et implique un réseau distribué engageant le cortex préfrontal et les régions interconnectées corticales et sous-corticales.

Introduction

De nombreuses espèces s'appuient sur la récompense pour adapter leur comportement à l'environnement. En particulier, certains modèles computationnels suggèrent que l'apprentissage pourrait être efficacement guidé par un signal indiquant la différence entre la récompense effectivement obtenue et celle qui était attendue (Sutton et Barto, 1998). Un tel signal d'« erreur de prédiction » de la récompense pourrait être codé par les neurones dopaminergiques du

mésencéphale (Schultz *et al.*, 1997). Des travaux récents d'imagerie cérébrale chez l'homme suggèrent que certains sites de projection de ces neurones, tels que des régions du striatum (Berns *et al.*, 2001; Breiter *et al.*, 2001; McClure *et al.*, 2003a; O'Doherty *et al.*, 2003) et du cortex préfrontal (Berns *et al.*, 2001; Breiter *et al.*, ; Knutson *et al.*, 2003 ; O'Doherty *et al.*, 2003) montrent des profils d'activation en accord avec l'utilisation d'un signal d'erreur de prédiction de la récompense.

Dans certaines circonstances cependant, il est possible d'aboutir au comportement adéquat en l'absence de feed-back direct de l'environnement. Les sujets peuvent en effet adapter leurs stratégies et leurs réponses sur la seule base de l' « auto-évaluation » (Dehaene et Changeux, 1991; Dehaene et Changeux, 2000). Un tel processus de déduction interne permet aux sujets d'évaluer les conséquences de leurs actes potentiels sans les tester explicitement, mais en envisageant seulement mentalement leurs conséquences. L'hypothèse de l' « espace de travail global » (Dehaene *et al.*, 1998) postule qu'une telle activité mentale, qui nécessite un effort, engage un ensemble de neurones corticaux possédant des connections à longue-distance, distribués principalement dans les aires préfrontales, cingulaires et les autres régions corticales d'association. Un tel réseau serait capable d'adapter rapidement son activité en fonction des besoins.

Les études examinant les processus d'auto-évaluation et de raisonnement interne ont souligné la participation d'aires préfrontales et pariétales distribuées (Deglin et Kinsbourne, 1996 ; Goel *et al.*, 2000). Ces régions sont également impliquées dans les fonctions cognitives dites de haut niveau, telles que le contrôle de l'action, la mémoire de travail, la flexibilité de la stratégie, et les processus de planification, comme le montrent les études employant les tests du Wisconsin Card Sorting Test (WCST) et de la Tour de Londres. En particulier, les cortex préfrontal antérieur et dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur semblent jouer un rôle clé dans la sélection de la stratégie et les processus de planification (Morris *et al.*, 1993; Baker *et al.*, 1996; Dagher *et al.*, 1999; Newman *et al.*, 2003; van den Heuvel *et al.*, 2003).

L'objectif de la présente étude est d'employer la tâche de recherche de séquence motrice présentée ci-dessus afin d'étudier plus en détail la dynamique de l'activité pariéto-frontale et sous-corticale au cours de l'apprentissage basé sur la récompense et sur la déduction. En particulier, nous avons étudié la réponse de ce système aux variations transitoires de la demande de la tâche au cours du temps, et dans quelle mesure ces variations dynamiques sont guidées à la fois par les déductions d'anticipation qui peuvent précéder la réception effective de la récompense (auto-évaluation) et par l'information liée à la récompense fournie par l'environnement. En supposant que les sujets

humains adoptaient une stratégie optimale, telle que celle implémentée par l'algorithme décrit dans la section I. ci-dessus, nous avons fait les prédictions suivantes :

(1) Distinction importante entre les périodes de recherche et de routine. Les processus de déduction et d'actualisation de la mémoire de travail n'ont lieu que lorsque le sujet est en « mode de recherche ». Il devrait donc y avoir un écroulement brutal de l'activité cérébrale, en particulier dans les cortex préfrontal, cingulaire et pariétal, dès que les sujets basculent de la recherche vers la routine, et un rétablissement de cette activation dès qu'ils doivent chercher une nouvelle séquence.

(2) Coïncidence temporelle avec la découverte mentale. L'écroulement du mode de recherche devrait coïncider avec le moment où les sujets découvrent pour la première fois la solution, moment qui diffère de celui de la première exécution correcte.

(3) Relation avec l'erreur de prédiction. En accord avec le modèle de Schultz *et al.* (1997), nous prévoyions que les récompenses entièrement prédites n'auraient que peu ou aucun impact sur l'activation cérébrale. En revanche, l'erreur de prédiction de la récompense et l'information véhiculée par le feed-back devraient prédire les basculements de l'activation pariéto-frontale.

L'analyse détaillée des données comportementales nous a permis de comprendre, essai après essai, l'algorithme utilisé par les sujets pour résoudre la tâche. Nous avons ensuite pu corréler certains de ces essais avec les données d'IRMf obtenues au cours de la résolution de nombreux problèmes successifs, et commencer ainsi à disséquer le large réseau cérébral impliqué dans le traitement du feed-back.

Matériel et méthodes

Sujets

Seize volontaires masculins, droitiers, d'âge moyen 23 ans (± 2.2) et ne présentant pas d'antécédent neurologique, ont participé à l'étude. Nous avons obtenu leur consentement éclairé, conformément à l'accord du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, Hôpital Bicêtre, Paris, France.

Paradigme expérimental

Les sujets ont suivi un entraînement avant l'examen IRM. Nous les avons ensuite informés du fait que leur performance au cours de l'expérience allait être évaluée sur la base du nombre total de feed-back positifs reçus ; le meilleur d'entre tous les volontaires recevrait un bonus financier de 75 euros. L'entretien réalisé après l'expérience révélait qu'un tel défi constituait pour eux une motivation importante. La main des participants (droite pour la moitié d'entre eux, gauche pour

l'autre moitié) reposait sur un boîtier de réponse constitué de quatre boutons, correspondant à tous les doigts à l'exception du pouce. Chaque essai durait 1500 ms, au cours desquelles les sujets pressaient un bouton et recevaient un feed-back visuel consistant en un cercle coloré présenté durant 500 ms (rouge si le bouton testé était incorrect, jaune s'il était correct, et vert après l'exécution de la séquence entière). Ce stimulus était présenté même en l'absence de réponse des sujets, (ce cas étant considéré comme une mauvaise réponse). Lorsque le feed-back disparaissait, il était remplacé par une croix de fixation.

Durant l'acquisition d'IRMf, le paradigme était divisé en trois blocs de dix minutes (pour un total de 1029 essais ± 12 par sujet). Chaque bloc commençait par une période de routine, c'est-à-dire de répétition d'une séquence connue ; puis les périodes de « recherche » (recherche d'une séquence cachée par essais-et-erreurs) et de « routine » (répétition de la séquence découverte) se succédaient de manière semi-aléatoire. La transition de la routine vers une nouvelle période de recherche était indiquée par un feed-back négatif inattendu.

Afin de définir une ligne de base de l'activation cérébrale mesurée en IRMf, une période de repos était insérée dans environ la moitié des périodes de routine. Annoncée aux volontaires par le mot « REPOS », elle prenait fin avec le mot « ATTENTION », tous deux présentés à l'écran durant 1000ms. Au cours de ces périodes, les sujets devaient fixer une croix sur l'écran ; ils retournaient ensuite en mode de routine, exécutant la même séquence qu'avant la période de repos. Le paradigme de stimulation et d'acquisition des données comportementales était programmé avec Expe6 (Pallier *et al.*, 1997).

Acquisition des images

Les données d'IRMf ont été acquises avec un scanner 3 Tesla (Bruker, Allemagne). Pour chaque volontaire, nous avons enregistré une image anatomique pondérée en T1 (taille des voxels : 1.2mm), et des images fonctionnelles sensibles aux taux d'oxygène sanguin (*blood oxygenation level dependent* ou BOLD) avec une séquence gradient écho-planaire pondérée en T2*. Des 26 volumes ainsi acquis de manière séquentielle toutes les 2.4 secondes, et composés de coupes axiales de 4.5 mm de largeur, les cinq premiers ont été éliminés pour tenir compte des effets d'équilibration de T1.

Analyse des données

Le prétraitement et l'analyse des données ont été effectués avec le logiciel de cartographie statistique paramétrique SPM99 (*statistical parametric mapping*, du Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) implémenté dans Matlab. La série temporelle des images a été réalignée afin de corriger le mouvement des volontaires entre les scans, puis normalisée vers

l'espace anatomique standard du Montreal Neurological Institute. Enfin, les données ont été lissées avec une gaussienne de 5 mm de largeur à mi-hauteur.

Suite à cette étape de prétraitement, nous avons procédé aux analyses statistiques des données individuelles, en incluant au modèle général linéaire des régresseurs inférés des données comportementales. Menées de manière hiérarchique, ces analyses ont permis d'explorer successivement la structure en bloc de la tâche et les variations locales liées aux différents processus cognitifs engagés au cours du temps. Le premier modèle renvoyait ainsi à l'activité globale du sujet, en distinguant les essais de recherche et de routine, et en prenant en compte, dans ces deux conditions, les erreurs correspondant à une performance non optimale (par exemple, le test d'un bouton déjà testé durant la période de recherche, ou bien une erreur d'exécution durant la période de routine). En plus de ces quatre régresseurs d'intérêt, notre modèle incluait deux régresseurs de non intérêt, modélisant un éventuel effet de la présentation des mots en début et en fin de période de repos. Enfin, un filtre passe-bas était ajouté au modèle pour tenir compte des effets liés notamment au mouvement cardiaque. Ces variables ont été convoluées avec une réponse hémodynamique canonique, puis combinées linéairement ; on constitue ainsi un modèle du décours temporel du signal mesuré dans chaque voxel. En ajustant cette fonction à l'activité cérébrale, l'on peut comparer la contribution relative des différents régresseurs à cette activité. Pour ce faire, des tests statistiques voxel par voxel (t-tests) sont appliqués sur des contrastes linéaires de ces régresseurs ; l'on obtient des cartes statistiques individuelles permettant d'examiner les effets de la tâche ou des erreurs sur l'activité cérébrale.

Enfin, nous avons procédé à une analyse en random-effect à travers le groupe de 16 sujets, de façon à déterminer l'activation moyenne pour les conditions d'intérêt ; sauf indication contraire, les seuils de significativité étaient fixés à $p<0.001$ au niveau du voxel, et $p<0.05$ au niveau du cluster. Cette analyse incluait également un facteur inter-sujets: nous avons comparé les groupes « main droite » et « main gauche », mais aucun effet ou interaction impliquant la latéralité de la main employée n'a été observé au niveau cortical en dehors des régions motrices controlatérales, et les résultats ont donc été réunis à travers les deux groupes.

Nous avons ensuite extrait les courbes d'activation dans trois régions cérébrales d'intérêt, à partir des maximums locaux les plus proches des principaux pics d'activation observés dans l'analyse random-effect de la recherche comparée à la routine. Les moyennes (± écart-types) des coordonnées étaient : cortex cingulaire antérieur : x = 3 (± 2), y = 19 (± 7), z = 48 (± 5) ; cortex préfrontal latéral : x = 43 (± 5), y = 29 (± 5), z = 32 (± 7) ; noyau caudé : x = 12 (± 3), y = 9 (± 4), z = 10 (± 4).

Dans une seconde analyse en random-effect, deux régresseurs étaient ajoutés au modèle précédent, correspondant à la première exécution correcte de la séquence recherchée (soit 4 essais), l'un correspondant à la découverte par la déduction logique, l'autre à la découverte par hasard (cf. ci-dessous la description de la tâche).

Enfin, le dernier modèle incluait, outre les régresseurs du premier modèle, trois régresseurs quantifiant, essai par essai, la valeur objective de la récompense véhiculée par le feed-back (1 pour un cercle jaune ou vert, -1 pour un cercle rouge), l'erreur de prédiction de la récompense (récompense objective moins la valeur de la récompense attendue en moyenne), et la quantité d'information (dans le sens de la théorie de l'information de Shannon, cette quantité vaut : -log2 (P), où P est, d'après les connaissances du sujet, la probabilité qu'il avait de recevoir la récompense effectivement obtenue, Shannon, 1948).

Résultats

Données comportementales

L'ensemble des volontaires a effectué au total 513 périodes de recherche au cours de l'acquisition des données d'IRMf. Chacune de ces périodes était caractérisée par sa durée, c'est-à-dire le nombre d'essais nécessaires à la découverte de la séquence entière, jusqu'à la première exécution correcte. En moyenne, les sujets atteignaient la solution en 8.94 essais (écart-type entre sujets = 0.48), à peine davantage que les 8.5 essais prédits si un algorithme de recherche optimal était utilisé. La figure II.1 montre la distribution de la durée de ces périodes (barres grises).

Nous avons confronté cet histogramme empirique des temps de résolution avec les prédictions de différents modèles. Le premier correspond à l'automate optimal décrit dans la figure I.2 ci-dessus (voir la section Construction de la tâche). Une variante de ce modèle prend en compte la possibilité d'erreurs de déduction, à différents taux d'erreur fixés de manière paramétrique. Cet automate n'oublie pas les éléments de la séquence qu'il connaît déjà, mais est sporadiquement incapable d'utiliser correctement l'information préalable concernant les hypothèses éliminées afin de d'effectuer des prédictions. Une autre variante de l'automate fait des erreurs d'exécution de bas niveau. La distribution observée chez les sujets était bien ajustée au modèle idéal sans erreur (ligne bleue ; Chi2(14)=2.22, non significatif, voir figure II.1). Cependant, nous avons observé un mince écart entre le modèle et les données. Nous avons comparé l'écart des distributions en fonction du nombre d'erreurs de déduction ou d'exécution ajoutées au modèle idéal, en utilisant la méthode des

moindres carrés. Le meilleur ajustement était obtenu avec un automate effectuant soit 5% d'erreurs de déduction, soit 3% d'erreurs d'exécution (lignes rouge et verte respectivement sur la figure II.1 ; données non publiées). Bien que ces deux types d'erreurs ne puissent être facilement distingués dans les données observées, ces analyses suggèrent que les sujets résolvaient la tâche de recherche d'une manière quasi-optimale. Par conséquent, nous avons pu utiliser l'algorithme décrit ci-dessus pour déduire des données expérimentales la progression du sujet à travers la tâche, en étiquetant, essai par essai, les processus cognitifs mis en jeu. En accord avec l'analyse des distributions présentée ci-dessus, seuls 4% des essais enregistrés chez les sujets ne pouvaient être expliqués par l'algorithme idéal.

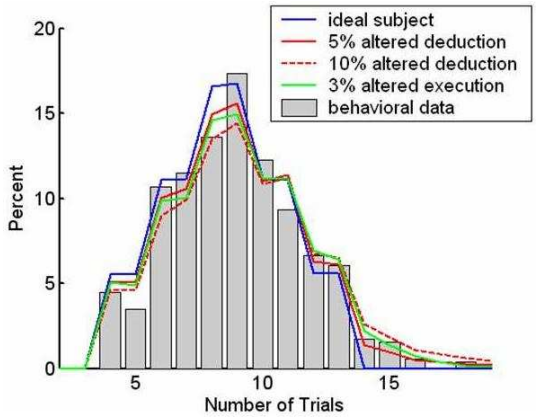


Figure II.1. Distribution des durées des périodes de recherche. Le graphique représente le pourcentage de problèmes résolus par les sujets en un certain nombre d'essais. Nous avons confronté cette distribution empirique (barres) avec les prédictions d'un « sujet idéal » réalisant la tâche en suivant notre algorithme hypothétique (ligne bleue), et de sujets réalisant un certain pourcentage d'erreurs de déduction (lignes rouges) ou d'exécution (ligne verte ; voir texte) (Données comportementales et modèle idéal : d'après Landmann *et al.*, 2007 ; modèles non optimaux : données non publiées).

Nous avons mené une ANOVA à mesures répétées sur les taux d'erreurs avec pour facteurs la tâche (recherche, routine) et la main employée (droite, gauche). Globalement, les volontaires étaient aussi performants dans les périodes de recherche que dans celles de routine (4.7% vs 3.4% d'erreurs, $F(1,14)= 3.91$, $p=0.07$), et quelle que soit la main utilisée (5.1% avec la main droite, 2.9% avec la main gauche, $F(1,14)=4.24$, $p=0.06$). Ces erreurs ont été éliminées des analyses ultérieures.

A chaque essai, nous avions enregistré le temps de réponse (TR), correspondant au temps écoulé entre la présentation du feed-back relatif à la réponse précédente et l'émission de la réponse suivante. De tels TRs sont supposés refléter les processus cognitifs impliqués dans l'évaluation du feed-back, la déduction, l'actualisation des représentations internes, et la sélection de la réponse.

Les TRs ont été analysés avec une ANOVA à mesures répétées avec pour facteurs la tâche (recherche, routine) et la main utilisée (droite, gauche). Conformément à nos prédictions, l'effet principal de la tâche était significatif : les sujets répondaient plus rapidement durant les périodes de routine que durant celles de recherche (333 ms *vs* 490 ms, $F(1,14)=183$, $p<0.001$). L'effet de la main employée sur le TR n'était pas significatif (430 ms avec la main droite *vs* 393 avec la main gauche, $F(1,14)<1$). En revanche, l'interaction entre ces deux facteurs était légèrement significative, renvoyant à des réponses paradoxalement plus rapides durant les blocs de routine lorsque la main gauche était employée ; cet effet peut être du à une attention plus soutenue ou à un entraînement plus poussé dans le groupe utilisant la main gauche ($F(1,14)=5.66$, $p<0.05$).

Nous avons ensuite analysé plus en détail la transition de la recherche vers la routine. Comme mentionné plus haut lors de la description de la tâche (cf. paragraphe I.), la première exécution de la séquence entière pouvait être réalisée de deux manières qualitativement différentes : la découverte par hasard et la découverte par la déduction logique. Les TRs pourraient refléter cette distinction. Dans les essais de découverte par la déduction logique, un délai initial pourrait correspondre à la déduction et la représentation de la séquence correcte dans la mémoire de travail ; puis les volontaires devaient rapidement entrer en mode de routine. En revanche, nous attendions de longs TRs, caractéristiques de la recherche, tout au long de la découverte par hasard.

Nous avons appliqué aux TRs une ANOVA à mesures répétées, avec pour facteurs le type de séquence (découverte par hasard *vs* découverte par la déduction logique) et le step (1 à 4). Comme prédit, les volontaires répondaient globalement plus rapidement lors de la découverte par la déduction logique que lors de la découverte par hasard (415 ms *vs* 481 ms, $F(1,14)=23.1$, $p<0.001$; voir les points situés à gauche sur la figure II.2 (a)).

De plus, l'interaction entre le type de séquence et le step montre que les sujets continuaient à répondre lentement jusqu'à la fin de la séquence découverte par hasard, tandis qu'ils répondaient lentement dans le premier step de la séquence découverte par la déduction logique pour accélérer au cours des steps suivants ($F(1,14)=88.4$, $p<0.001$; voir figure II.2 (b)). Cette accélération au cours de la découverte par la déduction logique concordait avec un basculement précoce du mode de recherche vers celui de routine.

La répétition de la séquence après sa découverte est également illustrée par la figure II.2 (a). Après la première exécution correcte, les sujets devenaient de plus en plus rapides au fil des répétitions, et les TRs convergeaient vers un plateau. Enfin, ces derniers augmentaient légèrement au cours des deux dernières répétitions, reflétant probablement l'anticipation par les volontaires du prochain basculement vers une nouvelle période de recherche.

Globalement, ces observations étayent notre analyse théorique de la tâche, et en particulier l'hypothèse de l'implication de processus cognitifs de recherche et de déduction. Nous nous sommes ensuite attachés à l'étude des bases neurales de ces processus.

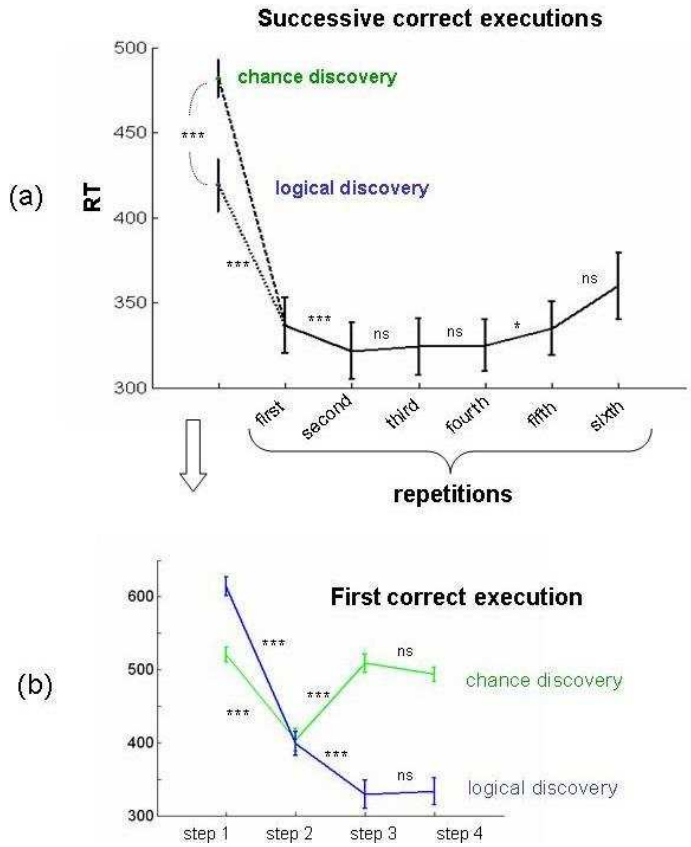


Figure II.2. Evolution des TRs lorsque les sujets découvrent et exécutent la séquence motrice cachée. *Figure du haut* : TRs moyennés à travers les 4 steps de la séquence correcte, représentés en fonction des exécutions correctes successives. Les statistiques correspondent à des t-tests appariés entre deux conditions (* : p<0.05, *** : p<001, ns : non significatif). Les barres d'erreurs correspondent à l'erreur-type à travers les sujets. Durant la première exécution correcte (les deux points à gauche), les sujets exécutaient plus rapidement la séquence découverte par la déduction logique que la séquence découverte par chance. Après cette première exécution correcte, les TRs montraient une diminution progressive vers un plateau (routinisation) ainsi qu'une augmentation tardive reflétant probablement l'anticipation du basculement vers une nouvelle recherche. *Figure du bas* : évolution détaillée des TRs moyens durant la première exécution correcte en fonction du step et selon que la séquence ait été découverte par chance ou par la déduction logique. Les sujets exécutaient lentement la séquence découverte par chance, reflétant probablement leur recherche de la séquence. Lorsque la séquence était découverte par la logique, les sujets étaient initialement lents, probablement en raison du processus de déduction et de la nécessité de recharger la séquence entière à partir du début, mais ils exécutaient ensuite la séquence très rapidement. (d'après Landmann *et al.*, 2007).

Résultats en IRMf : différences entre recherche et routine

Nous avons d'abord modélisé les données avec des régresseurs séparés pour les blocs de recherche et de routine, en excluant les essais avec erreurs (voir Matériel et méthodes). Une analyse en random-effect a été appliquée sur les données du groupe, avec pour facteur intra-sujets le type d'essai (recherche ou routine) et, pour facteur inter-sujets, la main ; les principaux résultats sont illustrés figure II.3. L'effet principal de la routine comparée au repos consistait en une activation bilatérale -principalement dans l'hémisphère droit- dans le cortex fronto-pariétal, incluant le gyrus précentral et l'aire motrice supplémentaire (AMS), dans le cortex occipital (gyrus occipital inférieur bilatéral), et dans le cervelet. Nous avons également observé une activation dans le striatum gauche, touchant principalement le putamen et s'étendant à une partie du noyau caudé.

Les périodes de recherche comparées au repos entraînaient une large activation dans les mêmes régions ainsi que dans les cortex frontaux bilatéraux, particulièrement les cortex orbitofrontal latéral et préfrontal dorsolatéral, et le cortex cingulaire antérieur, jusqu'à l'AMS. Plus bas, le striatum -noyau caudé et putamen, le thalamus, le cervelet et le mésencéphale, incluant probablement la portion médiale de la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, étaient activés bilatéralement dans cette condition.

Le contraste direct entre les périodes de recherche et de routine révélait quasiment le même ensemble de régions pariéto-frontales et sous-corticales (cf. table II.1). Ainsi, la plupart des régions activées dans la tâche de routine étaient davantage activées durant la recherche.

Quelques régions apparaissaient dans le contraste inverse (routine *vs* recherche): l'insula postérieure droite, le cortex préfrontal antérieur médial (incluant une partie du cortex cingulaire antérieur), le cortex cingulaire postérieur, et le gyrus temporal médian gauche. La plupart de ces régions appartiennent au réseau de « l'état de repos » décrit par Raichle (Raichle *et al.*, 2001), qui se dé-active au cours des tâches cognitives. En effet, elles n'étaient pas activées dans le contraste de la routine comparée au repos, et montraient une dé-activation plus grande encore durant la recherche que durant la routine.

En résumé, un large réseau composé principalement des régions préfrontales, cingulaire, pariétale et striatale était spécifiquement impliqué durant la recherche, tandis que certaines régions focales de ce réseau participaient également aux périodes de routine.

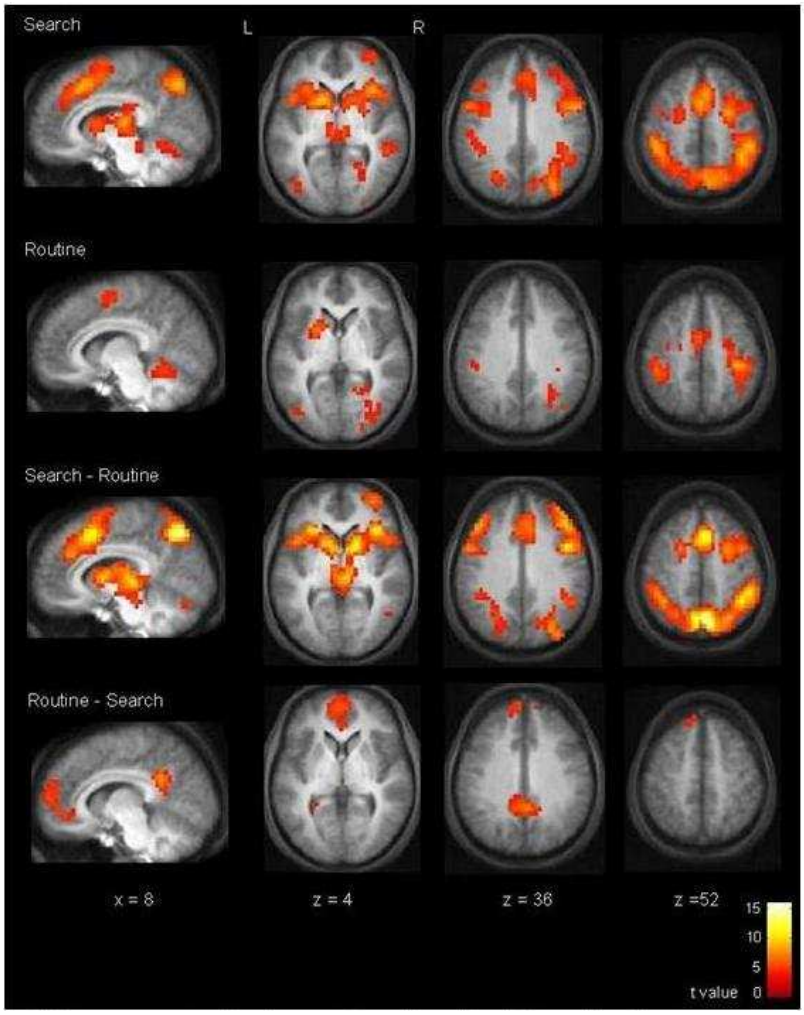


Figure II.3. Corrélats neuronaux des phases de recherche et de routine. Les cartes statistiques de t sont représentées pour les contrastes recherche vs repos, routine vs repos, recherche vs routine et routine vs recherche, sur une image anatomique moyenne à travers tous les sujets (à gauche : sections sagittales; à droite : sections transversales). Les seuils statistiques étaient fixés à p<0.001 au niveau du voxel et p<0.05 corrigé au niveau du cluster (d'après Landmann *et al.*, 2007).

Table I.1. Pics significatifs observés dans les analyses du cerveau entier pour le contraste recherche *vs* routine. Cette table de coordonnées résume les principaux pics d'activation appartenant au large réseau représenté figure II.4 (seuil au niveau du voxel p < 0.05, seuil au niveau du cluster p < 0.05 corrigé). R, right; L, left; PFC, prefrontal cortex; DL, dorsolateral (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Area	Coordinates			
	x	*y*	*z*	*Z*-score
R precuneus	4	−64	52	6.36
L precuneus	−4	−64	52	5.83
R inferior/superior parietal lobule (interparietal sulcus)	40	−48	52	5.58
L inferior/superior parietal lobule (interparietal sulcus)	−36	−48	52	4.83
R anterior cingulate cortex	12	32	28	4.79
L superior frontal gyrus/precentral sulcus	−20	0	68	5.69
R superior frontal gyrus/precentral sulcus	24	0	60	5.52
R insula (anterior part)	36	24	0	5.60
L insula (anterior part)	−28	24	4	5.51
R lateral PFC (middle frontal gyrus)	44	8	36	5.53
L lateral PFC (middle frontal gyrus)	−48	4	36	4.65
R DL PFC (middle frontal gyrus)	44	28	28	5.38
L DL PFC (middle frontal gyrus	−44	28	32	5.27
R VL PFC (middle/inferior frontal gyrus)	36	52	0	5.05
R putamen	16	8	4	5.49
L putamen	−16	12	4	5.19
R thalamus	8	−24	4	5.42
L thalamus	−8	−16	8	4.44
Midbrain	0	−24	−16	3.85
L cerebellum	−28	−60	−24	4.43
R cerebellum	32	−64	−24	4.21
L fusiform gyrus	−36	−72	−12	3.83
L inferior temporal gyrus	−44	−60	−8	3.60
R inferior temporal gyrus	56	−64	−8	4.00

La figure II.4 montre l'évolution temporelle du signal BOLD dans trois régions représentatives du réseau de la recherche (cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal latéral droit, et noyau caudé droit). Dans chacune d'elles, l'activité augmentait brutalement dès que les sujets commençaient à chercher une nouvelle séquence, et s'effondrait une dizaine de secondes plus tard, lorsqu'ils l'avaient découverte. La durée de l'activation mesurée était en effet directement liée à la durée de la période de recherche correspondante, comme le révèle l'interaction significative entre la durée de la recherche et le moment de l'effondrement de la courbe ($F(2, 45)>10$, $p<0.001$ dans le cortex cingulaire antérieur).

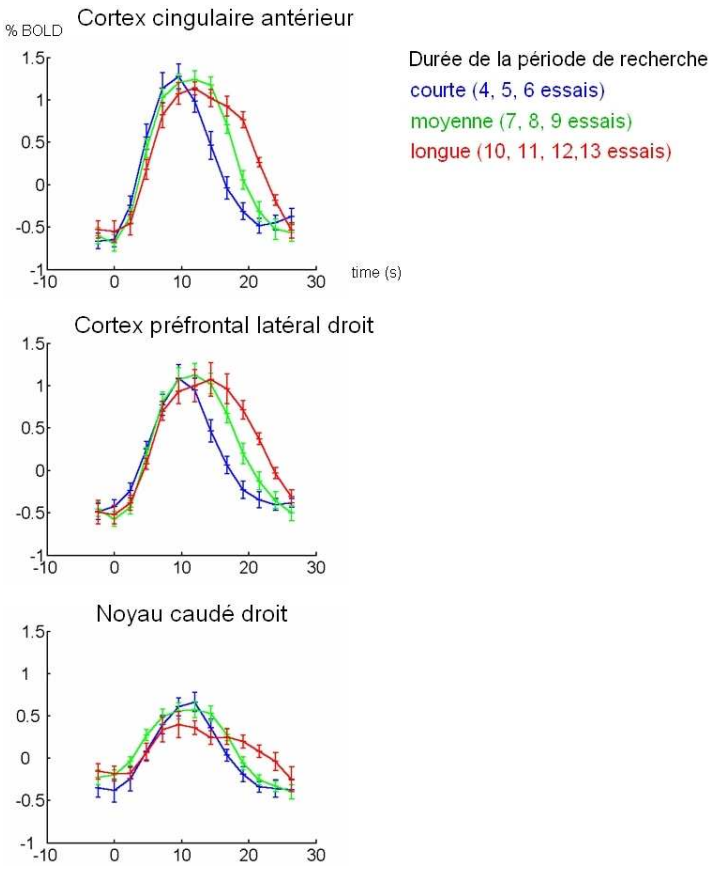


Figure II.4. L'activation en IRMf du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal, et du noyau caudé indexent la durée du processus de recherche. Les graphiques montrent les courbes d'activation (% du signal BOLD) moyennes à travers tous les sujets, calées sur le début des périodes de recherche, en fonction du temps. Les barres d'erreurs correspondent à l'erreur type de la moyenne à travers les sujets. Les périodes de recherches étaient regroupées en trois catégories, selon leur durée – en bleu, les périodes durant 4 à 6 essais (en moyenne 7.5 sec), en vert, les périodes durant 7 à 9 essais (en moyenne 12 sec), et en rouge les périodes durant 11 à 13 essais (en moyenne 17.25 sec). Dans tous les cas, l'activation s'écroulait brutalement dès que les sujets entraient dans la phase de routine. (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Activité cérébrale durant la découverte par hasard et par la déduction logique

La figure II.5 montre l'évolution du signal BOLD à la fin de la période de recherche, lorsque les sujets pouvaient exécuter la première séquence correcte soit par hasard, soit en l'ayant découverte par la déduction logique. Les périodes de recherche sont regroupées en périodes courtes (7 ou 8 essais pour trouver et exécuter la séquence entière) et longues (9 ou 10 essais). Indépendamment de cette durée, et dans les trois régions, nous avons observé le même profil : la courbe d'activation correspondant à la découverte par la déduction logique s'effondrait environ 3 secondes avant celle correspondant à la découverte par hasard. En d'autres termes, l'activité

s'écroulait plus tôt lorsque la séquence correcte pouvait être déduite – et donc connue – avant d'être exécutée, que lorsqu'elle était découverte au moment de son exécution.

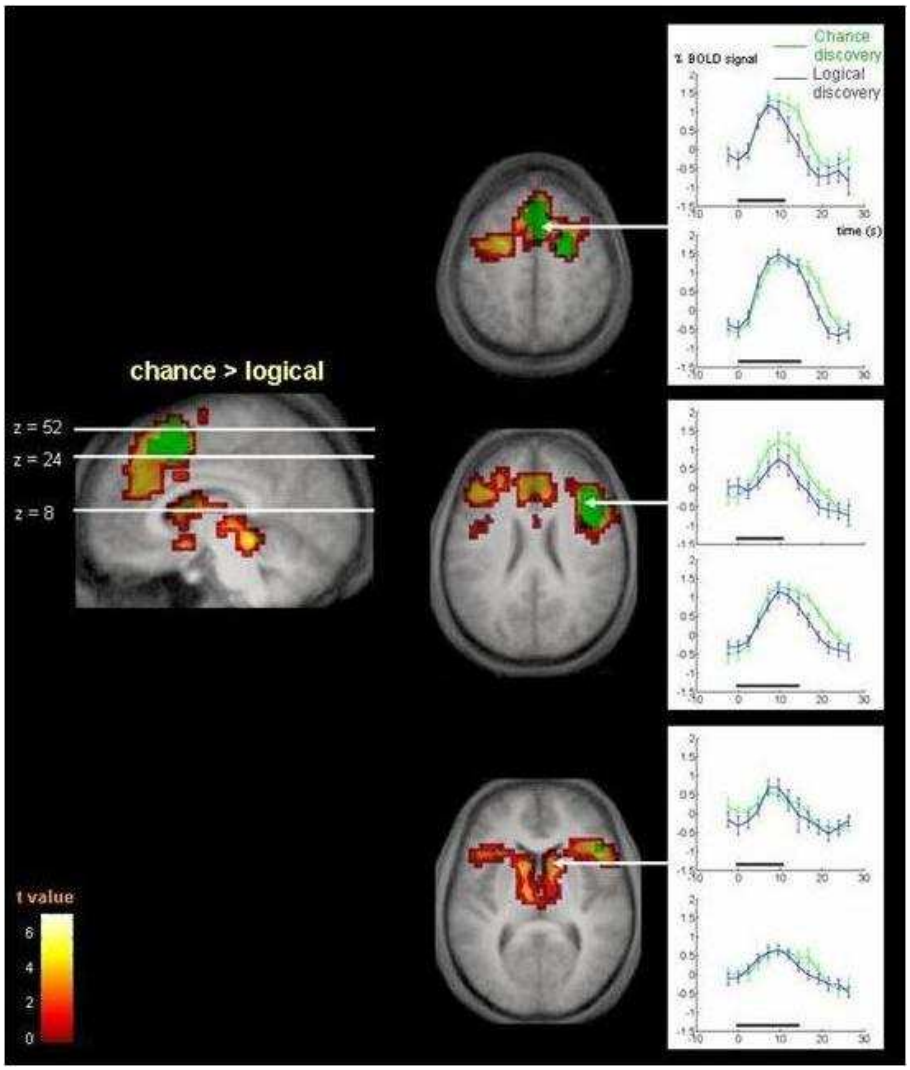


Figure II.5. Corrélats neuronaux du raccourcissement de la recherche avec effort permis par la déduction logique. Lorsque les sujets pouvaient déduire la séquence correcte par la déduction logique, l'activation s'écoulait plus tôt dans un réseau antérieur étendu impliquant des régions préfrontales, cingulaires antérieures, et striatales. Les cartes statistiques de t représentées sur la section sagittale et les sections transversales correspondent à la découverte par chance comparée à la découverte par la déduction logique, à deux seuils statistiques : carte verte, $p<0.001$ au niveau du voxel et $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster, carte jaune et rouge, $p<0.05$ et $p<0.05$ respectivement. Les courbes montrent l'évolution temporelle de l'activation mesurée (% du signal BOLD) au sein du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal latéral droit, et du noyau caudé droit, moyennée à travers les sujets. Deux durées de recherche sont présentées : graphiques du haut, 7-8 essais (moyenne 11.25 sec.), graphiques du bas, 9-10 essais (moyenne 14.25 sec). Dans les deux cas, la déduction logique donnait lieu à une activation plus courte. (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Nous avons confirmé cette différence entre découverte par la déduction logique et par hasard par un modèle SPM dédié, focalisé sur la première exécution correcte de la séquence recherchée (voir Matériel et méthodes). Une plus grande activation était observée dans les essais de découverte par hasard, comparés aux essais de découverte par la déduction logique, dans le cortex cingulaire antérieur/cortex frontal médial, le cortex préfrontal latéral droit, le gyrus précentral et les régions frontales inférieures (voir la figure II.5, carte verte, et la table II.2). Toutes ces régions appartenaient au réseau de la recherche décrit plus haut. A un seuil statistique plus bas, l'on retrouvait presque toute la partie antérieure du réseau de la recherche, notamment les régions préfrontales et le noyau caudé, bilatéralement (figure II.5, carte jaune et rouge). Cette observation confirme que les régions antérieures du cerveau restent mobilisées, et le volontaire demeure en « mode de recherche », jusqu'à la découverte de la séquence correcte, que ce soit par hasard ou par le raisonnement logique. Autrement dit, la chute soudaine de l'activité dans ces régions indexe la connaissance interne de la séquence correcte, que celle-ci ait ou non été exécutée.

Table II.2. Pics significatifs observés dans les analyses du cerveau entier pour le contraste découverte par hasard *vs* découverte par la déduction logique. (seuils $p < 0.001$ au niveau du voxel, $p < 0.05$ corrigé au niveau du cluster, sauf les aires en italique: seuil au niveau du voxel $p < 0.05$ et du cluster $p < 0.05$ corrigé) R, right; L, left; PFC, prefrontal cortex; DL, dorsolateral (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Area	Coordinates			
	x	*y*	*z*	*Z*-score
Mesial PFC (R frontal superior gyrus)	4	20	56	4.73
R cingulate gyrus	*8*	*36*	*24*	*3.31*
L cingulate gyrus	*−8*	*28*	*28*	*3.29*
R lateral PFC (middle frontal gyrus)	44	20	28	4.72
L DL PFC(middle frontal gyrus)	*−44*	*28*	*28*	*3.71*
L frontal superior gyrus	−20	−4	56	4.00
R frontal superior gyrus	24	−4	52	3.99
R insula (inferior frontal gyrus)	36	24	4	4.30
L insula (inferior frontal gyrus)	*−36*	*20*	*−8*	*2.94*
R caudate	*12*	*8*	*16*	*2.97*
L caudate	*−8*	*8*	*8*	*2.92*
R putamen	*16*	*8*	*4*	*2.63*
Midbrain	*−4*	*−12*	*−4*	*2.78*
L thalamus	*−4*	*−8*	*12*	*2.85*

Traitement du feed-back au cours des périodes de recherche

Afin de mieux caractériser la contribution des différentes régions cérébrales aux processus cognitifs mis en jeu dans notre tâche, nous avons distingué trois types de contenu véhiculé par le feed-back visuel. Premièrement, le terme de « récompense objective » désignait la valeur positive ou négative assignée au feed-back. Deuxièmement, nous avons calculé pour chaque essai l'erreur de prédiction de la récompense, obtenue en soustrayant de la récompense objective la valeur moyenne que pouvaient attendre les sujets. Notons que ces deux paramètres étaient essentiellement indépendants dans notre expérience. Ainsi, dans certains essais, la récompense objective pouvait être positive, mais totalement anticipée par les volontaires (par exemple, suite à une hypothèse déjà testée ou déduite). Enfin, nous avons calculé l'information absolue véhiculée par le feed-back, indépendamment de sa valeur de récompense. Notons qu'un feed-back négatif pouvait être très informatif -lorsque sa probabilité d'apparition était faible- bien que non récompensant.

Ces trois variables ont été utilisées en tant que régresseurs dans une nouvelle analyse SPM de la période de recherche. Comme prédit, la récompense objective ne corrélait avec l'activité d'aucune région cérébrale, même à un seuil très bas ($p<0.05$ au niveau du voxel). En revanche, nous avons constaté une forte corrélation positive entre l'erreur de prédiction de la récompense et l'activation cérébrale dans certaines parties du réseau de la recherche, incluant les cortex préfrontaux dorsolatéraux bilatéraux, l'aire oculomotrice frontale (*frontal eye field*), l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal inférieur/l'insula (principalement dans l'hémisphère gauche), les régions pariétales bilatérales, le putamen bilatéral et une partie du corps du noyau caudé droit, le thalamus gauche, et le cervelet bilatéral (figure II.6 et table 3). Aucune corrélation négative avec ce paramètre du feed-back n'a été observée.

Enfin, l'information véhiculée par le feed-back corrélait avec l'activation cérébrale dans un autre ensemble de régions, principalement dans l'hémisphère droit : le cortex préfrontal inférieur droit/l'insula, le cortex cingulaire antérieur rostral et, à un seuil plus bas ($p<0.005$ au niveau du voxel), le cortex préfrontal dorsolatéral droit et le noyau caudé droit (principalement la tête ; voir figure II.6 et table 3).

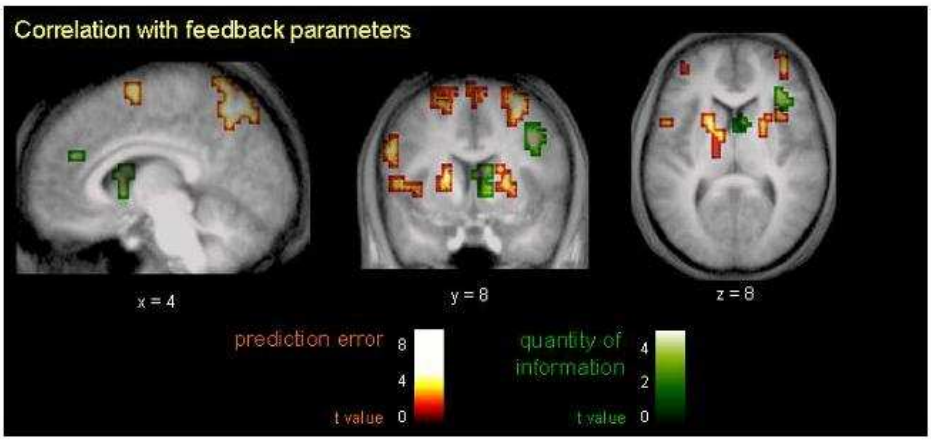


Figure II.6. Corrélats neuronaux du traitement du feed-back durant la période de recherche. Les cartes statistiques de t correspondent aux corrélations du signal avec les paramètres du feed-back, masquées par le réseau de la recherche comparée à la routine. La figure montre les régions dont l'activation corrèle avec l'erreur de prédiction de la récompense (échelle rouge-jaune : $p<0.001$ au niveau du voxel et $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster) et avec la quantité d'information véhiculée par le feed-back (échelle verte : $p<0.005$ au niveau du voxel et $p<0.05$ non corrigé au niveau du cluster (comprenant plus de 20 voxels)). Aucune corrélation n'était trouvée avec la récompense objective même à un seuil bas ($p<0.05$ au niveau du voxel et $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster). (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Table II.3. Pics significatifs observés dans l'analyse de corrélation de l'activité cérébrale avec les paramètres du feed-back. Aucune région cérébrale ne corrélait significativement avec la valeur de récompense objective même à un seuil bas ($p<0.05$ au niveau du voxel et $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster). Seuils $p<0.001$ au niveau du voxel, $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster, sauf indication contraire. R, right; L, left; DL PFC, dorsolateral prefrontal cortex (D'après Landmann *et al.*, 2007).

Area	Coordinates			Z-score
	x	*y*	*z*	
Prediction error				
R parietal superior lobule/precuneus	12	−60	52	4.54
L parietal superior lobule/precuneus	−8	−56	64	5.33
R inferior parietal lobule	44	−40	56	5.09
L inferior parietal lobule	−40	−40	52	5.14
R DL PFC (middle frontal gyrus)	36	44	28	5.05
L DL PFC (middle frontal gyrus)	−44	28	28	4.00
R superior frontal gyrus	28	0	64	4.99
L superior frontal gyrus	−20	0	68	4.42
R insula	40	12	8	4.66
L insula	−44	12	4	3.97
R caudate	20	4	20	4.35
R putamen	24	4	8	3.47
L putamen	−20	−4	8	3.97
L thalamus	−12	−12	12	3.45
L precentral gyrus	−52	4	28	4.28
L cerebellum	−24	−68	−20	3.92
R cerebellum	32	−64	−24	3.86
Information in feedback				
R insula (inferior frontal gyrus)	40	28	8	3.80
R anterior cingulate cortex	8	32	8	3.67
R anterior cingulate cortex	*4*	*32*	*24*	*2.89*
L anterior cingulate cortex	*−-8*	*24*	*32*	*2.97*
R DL PFC (middle frontal gyrus)	*44*	*4*	*40*	*3.57*
R caudate	*8*	*8*	*12*	*3.44*

Conclusions

L'analyse des données comportementales a montré que les sujets recherchaient la séquence cachée de manière quasi-optimale, en s'appuyant notamment sur des processus de déduction interne, et passaient rapidement d'un mode de recherche avec effort à un mode d'exécution routinisée. L'examen des données comportementales nous a permis d'analyser les données obtenues

en IRMf de façon détaillée. La recherche de séquences motrices par essais et erreurs impliquait un réseau cérébral étendu, intéressant les régions corticales fronto-pariétales et sous-corticales striatales et mésencéphaliques. La dynamique temporelle de ce réseau distribué reflétait étroitement l'alternance des phases de recherche et de répétition routinière. En particulier, l'activation du réseau s'écroulait brusquement dès que le sujet connaissait la séquence entière, même lorsque cette connaissance avait été acquise grâce à un processus de déduction élémentaire, avant même d'avoir exécuté la séquence. L'activation du réseau reflétait ainsi l'anticipation avec certitude de la fin de la tâche de recherche, l'obtention de la récompense elle-même. Ces résultats concordent avec les données recueillies chez le singe au sein du cortex cingulaire antérieur par Procyk et ses collaborateurs dans un paradigme similaire (Procyk *et al.*, 2000).

De plus, nos résultats suggèrent qu'au sein du réseau cérébral distribué engagé dans l'apprentissage par essais et erreurs, certaines sous-régions seraient particulièrement impliquées dans le traitement de l'erreur de prédiction de la récompense, tandis que d'autres seraient davantage intéressées par l'information véhiculée par les signaux de l'environnement, indépendamment de leur valence motivationnelle. Cette dissociation intéresserait en particulier le putamen bilatéralement et le noyau caudé droit, respectivement, en accord avec le rôle du striatum dans l'adaptation du comportement aux feed-backs de l'environnement (Jueptner *et al.*, 1997 ; Shohamy *et al.*, 2004). Cette distinction pourrait correspondre à une dissociation entre le striatum ventral, impliqué dans certains états émotionnels (Burgdorf et Panksepp, 2006), et le striatum dorsal, impliqué dans l'apprentissage de règles et de comportements moteurs (Haruno *et al.*, 2004; Haruno et Kawato, 2006). Elle peut également être rapprochée de la notion d'un système « critique » ventral guidant un « acteur » dorsal (Schultz *et al.*, 1997; Sutton et Barto, 1998; O'Doherty *et al.*, 2004). Selon ce modèle, le signal d'erreur de prédiction de la récompense fourni par les neurones dopaminergiques du mésencéphale permettrait au striatum ventral de calculer et d'actualiser les prédictions des récompenses à venir, tandis que le striatum dorsal utiliserait le signal d'erreur de prédiction afin d'optimiser la sélection de l'action en modifiant les associations stimulus-réponse ou stimulus-réponse-récompense (O'Doherty *et al.*, 2004). Nos observations fournissent une autre dissociation cohérente avec cette architecture de l'acteur-critique.

III. Etude en Tomographie par Emission de Positons

Ces travaux font l'objet d'un article méthodologique en préparation basé sur les résultats obtenus dans les deux études, ainsi que d'un article basé sur les résultats obtenus principalement dans la deuxième étude.

Résumé

Afin de mieux comprendre le rôle joué par la dopamine striatale chez l'homme dans l'apprentissage guidé par la récompense, nous avons employé une méthode récente d'évaluation dynamique de la libération de dopamine endogène en TEP avec un seul examen par sujet, et appliquée à la même tâche cognitive que celle employée dans notre paradigme d'IRMf. Cette méthode utilise un modèle compartimental du ^{11}C-raclopride (un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3 marqué radioactivement) et de la dopamine endogène pour construire un modèle linéaire général permettant d'évaluer les effets de la libération de dopamine endogène sur le signal de TEP.

Les résultats obtenus sont complexes et ont fait l'objet de plusieurs analyses. Ils indiquent en particulier une libération de dopamine endogène striatale bilatérale statistiquement significative, au sein du striatum ventral et du noyau caudé, s'étendant à une partie du putamen, au cours de la tâche d'apprentissage par essais et erreurs comparée au repos. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse d'un rôle de la dopamine striatale dans l'apprentissage guidé par la récompense chez l'homme. En revanche, la comparaison de cette tâche à la répétition routinière d'une séquence motrice ne donnait pas lieu à des effets statistiquement significatifs de la libération de dopamine endogène.

Afin de valider ces résultats et d'évaluer la sensibilité de la méthode en simple examen, nous avons employé la même tâche dans un paradigme standard nécessitant deux examens par sujets et permettant de mesurer le « binding potential » (BP), indice de l'occupation des récepteurs par le ^{11}C-raclopride. En accord avec les résultats obtenus dans le paradigme en simple examen, la comparaison directe des conditions de recherche de séquence guidée par le renforcement et de répétition routinière n'a pas montré de différence statistiquement significative du BP entre les deux conditions. En revanche, nous avons observé une corrélation négative entre, d'une part, la valeur du BP mesurée au sein du striatum ventral droit durant la tâche de recherche de séquence, et, d'autre

part, les temps de réponse et les taux d'erreurs des sujets. Une telle corrélation n'était pas observée dans la tâche de répétition routinière. Ces résultats suggèrent une relation entre la libération de dopamine au sein du striatum ventral droit et le contrôle de l'action dans une situation d'apprentissage par renforcement chez l'homme. Les avantages et les limites des deux méthodes sont discutés.

Introduction

Volet de « neurochimie fonctionnelle » de ce travail de thèse, la série d'expériences que nous avons menées en TEP s'est inscrite dans un contexte de développement méthodologique. L'essentiel des connaissances portant sur le système dopaminergique était alors (et demeure) issu de la recherche chez l'animal, et de la neuropsychologie et la pharmacologie (cf. notre introduction). Le rôle de la dopamine dans l'apprentissage par renforcement avait été mis en évidence chez le singe par Schultz et ses collaborateurs (Schultz *et al.*, 1997). Chez l'homme, les études de l'influence de la dopamine se rapportaient essentiellement à l'initiation et à la régulation de l'action, processus déficitaires dans la maladie de Parkinson. A notre connaissance, la seule étude TEP de la libération de dopamine endogène au cours d'une tâche cognitive menée chez l'homme sain combinait -sans pouvoir distinguer leur influence respective- motricité et traitement de la récompense (Koepp *et al.*, 1998). Enfin, une étude en microdialyse avait montré la libération de dopamine dans l'amygdale au cours de tâches de lecture, de mémoire de travail et d'apprentissage associatif (Fried *et al.*, 2001). Les études de la libération de dopamine endogène en TEP chez l'homme sain se sont depuis lors attachées à préciser son rôle dans la motricité (Badgaiyan *et al.*, 2003; Goerendt *et al.*, 2003) ou dans le traitement d'une récompense plus ou moins prévisible (Zald *et al.*, 2004) (cf. notre introduction).

Afin de mieux comprendre le rôle de ce neurotransmetteur dans les mécanismes de récompense, l'équipe de Pappata et ses collaborateurs avait pour sa part développé une méthode permettant d'employer des blocs de stimulation relativement brefs au cours d'un seul examen - contrairement aux approches habituellement employées en TEP pour mesurer la dopamine endogène (Pappata *et al.*, 2002). Leurs résultats mettaient en évidence la libération de dopamine endogène dans le striatum ventral lors d'une tâche avec récompense monétaire, par rapport à une tâche avec perte de récompense. Ces effets étaient cependant relativement faibles et nécessitaient d'être confirmés à l'aide de nouveaux paradigmes et méthodes d'analyse.

Notre étude en TEP s'est par conséquent fixé deux objectifs. Le premier consistait à mieux cerner le rôle de la dopamine lorsque la récompense sous-tend un apprentissage moteur. Afin de distinguer ces effets d'apprentissage par renforcement des effets moteurs liés à l'exécution, le paradigme était divisé en deux blocs. Dans le bloc dit de *recherche*, les volontaires devaient chercher une séquence motrice par essai et erreur -tâche identique à celle utilisée dans le cadre de notre étude d'IRMf (cf. ci-dessus). La tâche mise en jeu dans le bloc de *routine* consistait en revanche à répéter une séquence pré-apprise. Sur le plan moteur et perceptif, ce bloc était comparable au bloc de recherche (même main utilisée, même décours temporel, même nature de stimuli visuels) ; sur le plan cognitif en revanche, seul le bloc de recherche engageait des processus d'actualisation en mémoire de travail, de test d'hypothèses (validation ou élimination du bouton testé) et de déduction.

Le résultat attendu au cours de la période de routine était une libération de dopamine dans le putamen et/ou le striatum dorsal. En effet, les données obtenues chez l'animal (Miyachi *et al.*, 1997; Aldridge et Berridge, 1998; Matsumoto *et al.*, 1999), chez l'homme sain (Jenkins *et al.*, 1994; Jueptner *et al.*, 1997) et chez l'homme atteint de la maladie de Parkinson (Jenkins *et al.*, 1992; Playford *et al.*, 1992) avec l'imagerie du débit sanguin cérébral , arguent en faveur d'un rôle du putamen -et plus généralement de la boucle nigro-striato-corticale à laquelle il appartient- dans l'exécution et le contrôle d'une tâche motrice. Les mesures récentes de la dopamine endogène chez l'homme concordent avec cette hypothèse (Koepp *et al.*, 1998; Badgaiyan *et al.*, 2003; Goerendt *et al.*, 2003). Au cours de la période d'apprentissage moteur sous-tendu par la récompense (bloc de recherche), nous nous attendions à observer une libération de dopamine dans le noyau caudé et/ou le striatum ventral (« striatum cognitif ») controlatéraux à la main utilisée, s'ajoutant à l'effet du mouvement dans le putamen. Cette partie des noyaux gris centraux serait en effet impliquée dans la mémoire de travail et les mécanismes de récompense *via* le système méso-cortico-limbique, comme le suggèrent des études réalisées chez l'animal (Schultz *et al.*, 1997; Kalivas et Nakamura, 1999) et chez l'homme (Delgado *et al.*, 2000 ; Elliott *et al.*, 2000; Knutson *et al.*, 2000) (cf. notre introduction). D'autres travaux en imagerie cérébrale ont en outre mis en évidence l'implication du noyau caudé dans le traitement du feed-back (Elliott *et al.*, 1997), notamment dans une tâche d'apprentissage moteur (Jueptner *et al.*, 1997). Lors de la recherche de séquence motrice, la mise en jeu de ce système s'ajouterait donc à celle du système nigro-striatal déjà activé pendant la routine et impliqué dans la facilitation et l'initiation mouvement volontaire; la comparaison des deux blocs permettrait ainsi de mettre en évidence la libération striatale de dopamine induite par l'apprentissage proprement dit.

Le second objectif ayant motivé nos études en TEP consistait à valider l'approche employée par Pappata et ses collaborateurs pour mesurer la dopamine endogène *in vivo* chez l'homme, et à la comparer à d'autres méthodes de mesure et d'analyse employées avec cette technique d'imagerie cérébrale.

Après avoir exposé le principe des différentes approches, nous décrirons la première expérience, nécessitant un seul examen par volontaire ; puis les résultats obtenus avec la méthode d'analyse employée par Pappata et ses collaborateurs en 2002 (Pappata *et al.*, 2002) seront présentés. Nous aborderons ensuite la deuxième expérience, employant un paradigme classique à deux examens par sujet.

L'imagerie cérébrale par TEP de la libération de dopamine

Principe général d'acquisition des images en TEP

La TEP est une méthode d'imagerie permettant de mesurer *in vivo* de très faibles concentrations régionales de radioactivité (de l'ordre du pmol/ml). De ces mesures peuvent être dérivés des paramètres biochimiques, physiologiques ou caractérisant une interaction ligand-récepteur – éventuellement sous forme de cartes volumiques quantitatives.

La substance marquée radioactivement par un isotope émetteur de positons est injectée par voie intra-veineuse au sujet pour se distribuer dans le flux sanguin et s'accumuler dans le tissu-cible ; elle émet des positons qui se désintègrent au contact d'électrons de l'environnement. Au cours de ce processus, deux rayons gamma sont émis dans des directions opposées ; leur coïncidence temporelle est détectée par la caméra TEP, et permet de calculer les coordonnées spatiales du traceur.

Le débit sanguin cérébral a ainsi pu être étudié en TEP dès la fin des années soixante-dix et jusqu'à l'avènement de l'IRMf, qui lui est actuellement préférée dans la plupart des études de ce type. En revanche, la TEP constitue la méthode de choix pour l'étude des systèmes de neurotransmission (récepteurs, transporteurs membranaires, enzymes) grâce à sa sensibilité très élevée. Elle a ainsi permis de visualiser la distribution cérébrale régionale de certains récepteurs *in vivo* chez l'homme (Wagner *et al.*, 1983 ; Blin *et al.*, 1990 ; voir par exemple la revue de Kegeles et Mann, 1997). Un très grand effort a été réalisé afin de développer des radioligands permettant d'étudier les différents systèmes de neurotransmission. Il en existe aujourd'hui un grand nombre, correspondant aux principaux systèmes ; l'étude de certains d'entre eux demeure cependant difficile du fait de

limitations techniques. Le système dopaminergique a été le plus étudié de par son intérêt clinique, et grâce à la disponibilité de molécules pouvant être marquées.

Mesure des variations de la concentration synaptique de dopamine endogène : principe de la compétition et méthodes

Grâce au développement de traceurs sélectifs de certains récepteurs et/ou d'autres sites d'action des neurotransmetteurs (tels que la dopamine, le GABA, la sérotonine ou l'acétylcholine), il est possible d'étudier en TEP la distribution de telles molécules, maillons de la communication chimique des neurones. Ces travaux concernent tant l'homme sain que certaines pathologies telles que la maladie de Parkinson ou la schizophrénie, ou encore les effets d'une drogue -en particulier, sur la libération d'un neurotransmetteur endogène.

Plus récemment, les concepts et méthodes utilisés dans les études pharmacologiques ont été appliqués à l'étude de la libération d'un neurotransmetteur – la dopamine – résultant d'une stimulation cognitive, sensorielle et/ou motrice. Ces approches permettent d'étudier la « neurochimie fonctionnelle », de la même façon que les techniques mesurant la modification du débit sanguin cérébral pendant l'exécution de tâches cognitives permettent d'aborder le « métabolisme fonctionnel ». Le développement de telles méthodes est complexe, car il n'existe pas à l'heure actuelle de radioligand TEP permettant le marquage direct d'un neurotransmetteur. En revanche, il est possible de marquer ses récepteurs *via* la fixation d'un radioligand approprié (agoniste ou antagoniste du neurotransmetteur). Ainsi, l'hypothèse qui fonde les méthodes d'imagerie fonctionnelle TEP par déplacement est que la dopamine endogène libérée au cours d'une tâche cognitive va déplacer par un mécanisme compétitif le radioligand (le ^{11}C-raclopride) des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3. La mesure de ce déplacement permet l'estimation indirecte des variations de concentration synaptique de la dopamine endogène (Volkow *et al.*, 1994 ; Breier *et al.*, 1997 ; Laruelle, 2000).

Le 11C-raclopride est un traceur possédant des caractéristiques favorables pour l'étude *in vivo* des modifications de la dopamine endogène (faible affinité, absence d'internalisation du récepteur) (Laruelle, 2000). Néanmoins, il ne permet pas d'étudier des régions corticales dont la concentration de récepteurs D_2/D_3 est très faible. D'autres ligands sont plus sensibles pour la mesure des récepteurs dopaminergiques, tels que le 11C- SCH23390, antagoniste des récepteurs D_1, ou le 11C-FLB-457, antagoniste des récepteurs D_2 à haute affinité (Olsson *et al.*, 1999). Le premier n'est cependant pas sensible aux modifications de la dopamine endogène (Laruelle, 2000) ; le second n'a

été validé que très récemment, après le début de notre étude (Montgomery *et al.*, 2006b ; Montgomery *et al.*, 2007).

Deux types de méthodes ont été proposées pour mesurer l'occupation du récepteur par la dopamine endogène : la mesure de la variation du « binding potential » entre l'état de repos et la condition d'activation, nécessitant deux études TEP, et la méthode mesurant le déplacement de la radioactivité cérébrale dans une structure d'intérêt en réponse à de courtes périodes d'activation, nécessitant une seule étude TEP, et développée par Pappata *et al.* et plus récemment par Alpert *et al.* (Alpert *et al.*, 2003) . Après avoir exposé le principe des différentes approches, nous décrirons la première expérience, nécessitant un seul examen par volontaire, et les résultats obtenus avec la méthode d'analyse employée par Pappata et ses collaborateurs en 2002 (Pappata *et al.*, 2002). Nous aborderons ensuite la deuxième expérience, employant un paradigme classique à deux examens par sujet, dont les données ont été analysées avec les méthodes proposées par (Lammertsma et Hume, 1996; Gunn *et al.*, 1997). Finalement nous comparerons et discuterons les résultats obtenus avec les deux types d'approches.

Différentes méthodes

Etude en double examen : la mesure du « binding potential »

La méthode classiquement employée pour mettre en évidence les variations du neurotransmetteur endogène, liées à une stimulation pharmacologique ou cognitive, nécessite deux études TEP. La condition testée (administration d'une drogue ou réalisation d'une tâche sensori-motrice ou cognitive) est ainsi comparée à une condition dite « de contrôle », durant laquelle le volontaire est généralement au repos. Du fait de la compétition existant entre le neurotransmetteur endogène et le radioligand pour la fixation aux récepteurs, la libération du neurotransmetteur -donc l'augmentation de sa concentration synaptique- se traduit par une diminution de la fixation du radioligand. Celle-ci peut être détectée comme une diminution du « binding potential » (BP), indice de l'occupation des récepteurs d'intérêt par le radioligand (Mintun *et al.*, 1984). Ce paramètre de la liaison radioligand/récepteur est dérivé à partir des courbes représentant l'évolution du signal mesuré au cours du temps (courbe « temps-activité »), grâce à la modélisation de la cinétique du marqueur (voir par exemple les explications de Ichise *et al.*, 2001).

En résumé, un tel modèle suppose un système compartimental, c'est-à-dire un cloisonnement de l'espace dans lequel diffuse le radioligand (cf. figure III.1). Les régions cérébrales contenant des

récepteurs spécifiques au ligand possèdent au moins trois compartiments (ou deux compartiments tissulaires). Le premier compartiment que traverse le radioligand après son injection est le volume sanguin. Il franchit ensuite la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le compartiment dit du « ligand libre », dénué de récepteurs spécifiques, et probablement constitué sur le plan anatomique de plusieurs régions (incluant le liquide interstitiel et le cytoplasme des cellules). Le troisième compartiment correspond à la région de liaison spécifique, qui contient les récepteurs d'intérêt. Les régions cérébrales dépourvues de tels récepteurs à haute affinité pour le radioligand (et donc du troisième compartiment) sont considérées comme des régions de référence. Il existe également un compartiment de liaison non spécifique, qui échange avec le compartiment du ligand libre. En pratique, pour la plupart des radioligands, le compartiment de liaison non spécifique atteint rapidement un équilibre avec celui du ligand libre, de sorte que ces deux compartiments sont traités comme un compartiment unique (généralement nommé compartiment « non déplaçable »). Les paramètres de base de ce modèle, représentés sur la figure III.1, correspondent aux cinétiques de déplacement du radioligand d'un compartiment à un autre.

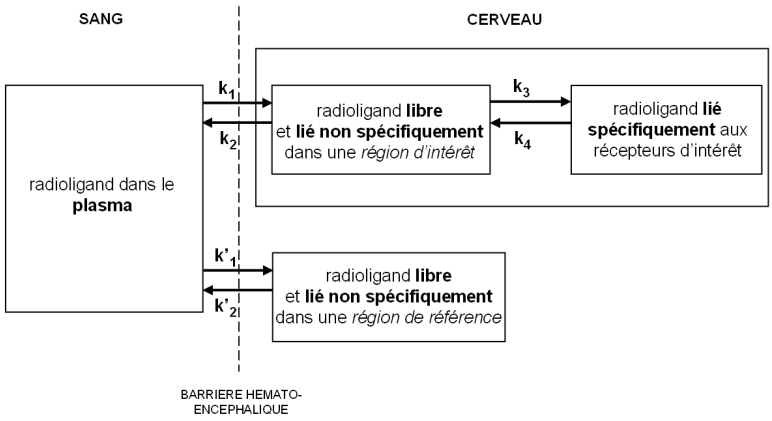


Figure III.1. Modèle compartimental décrivant les cinétiques du ligand exogène marqué et non marqué dans les régions d'intérêt et de référence. Les cinétiques d'échange du radioligand entre les compartiments sont caractérisées par des constantes de transfert, k_1 à k_4. Le BP est estimé en tant que paramètre, et correspond au rapport B_{max}/K_d, avec B_{max} le nombre total de sites de fixation spécifiques (donc de récepteurs) et K_d la constante de dissociation du radioligand.

Depuis que la faisabilité de cette approche pour le calcul du BP a été démontrée (Fisher *et al.*, 1995), plusieurs méthodes se sont développées, correspondant à des modèles différents (pour une revue, voir par exemple Laruelle, 2000). On distingue notamment les techniques plus invasives, nécessitant un prélèvement sanguin, de celles qui s'appuient sur les mesures acquises en TEP dans une région cérébrale de référence, dépourvue des récepteurs d'intérêt. Certaines méthodes

relativement non-invasives permettent de générer des données de manière quantitative, voxel par voxel, pourvu que les hypothèses inhérentes au modèle et au radioligand employé soient respectées (Gunn *et al.*, 1997).

Les méthodes de mesure du BP ont ainsi permis de mettre en évidence chez l'homme sain la libération de dopamine endogène au sein du striatum en réponse à une stimulation pharmacologique (Farde *et al.*, 1992 ; Volkow *et al.*, 1994 ; Schlaepfer *et al.*, 1997), et, plus récemment, à des paradigmes cognitifs dans le domaine de la motricité et du traitement de la récompense (Koepp *et al.*, 1998 ; Goerendt *et al.*, 2003 ; Small *et al.*, 2003 ; Zald *et al.*, 2004, leurs résultats sont décrits dans notre introduction).

La méthode de mesure de la libération de dopamine endogène *via* le calcul du BP présente l'avantage de ne pas dépendre du débit sanguin cérébral (Laruelle, 2000). En revanche, elle est sensible à la variabilité des conditions physiologiques et expérimentales entre les deux examens (réalisées deux jours différents) ; elle présente également l'inconvénient de comporter deux injections de radioligand -et donc une quantité relativement importante de radioactivité. De plus, l'amplitude des effets ainsi mesurés demeure faible. Enfin, elle nécessite une durée de stimulation très longue (au moins une demi-heure), incompatible avec certains paradigmes cognitifs.

Pour ces raisons, une méthode alternative a été développée au sein de l'équipe par Pappata *et al.* (Pappata *et al.*, 2002). Requérant un seul examen TEP, cette méthode vise notamment à augmenter la sensibilité de détection de la libération de dopamine endogène, en particulier dans des paradigmes cognitifs.

Etude en simple examen

Cette approche, en partie anticipée sur le plan théorique par Friston *et al.* (Friston *et al.*, 1997), a été développée par Pappata et ses collaborateurs pour être appliquée à des activations cognitives (Pappata *et al.*, 2002). Elle consiste à étudier les modifications de la cinétique du ^{11}C-raclopride induites par la libération de dopamine endogène au cours de deux périodes d'activation (d'une durée de 5 minutes), réalisées lors d'une seule étude. Le principe de cette approche repose sur l'utilisation du modèle compartimental classique du radioligand décrit ci-dessus pour prédire, à l'aide de simulations, les variations induites par la libération de dopamine dans le signal mesuré en TEP dans le striatum. Les courbes simulées permettent ensuite de construire le modèle linéaire général, utilisé dans SPM (Statistical Parametric Mapping, du Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, implémenté sous Matlab) afin de tester les effets d'intérêt, et en particulier

la libération de dopamine endogène, par une méthode de cartographie statistique voxel par voxel (de même que dans les études d'IRMf classiques).

Le principal avantage de cette méthode, comparée aux approches employant deux examens, pourrait être une meilleure sensibilité de détection de la libération de dopamine endogène, du fait de la plus grande puissance statistique liée à une moindre variabilité intra-sujet (puisque les deux conditions sont comparées au cours du même examen). De plus, cette méthode permet d'étudier les effets d'une stimulation cognitive relativement brève (plusieurs minutes) comparée aux durées de stimulation nécessaires dans les paradigmes en double examen (plusieurs dizaines de minutes, jusqu'à une heure).

Cette méthode présente cependant l'inconvénient de fournir un rapport signal/bruit plus faible (surtout en fin d'examen, lorsqu'une grande partie du traceur radioactif n'est plus détectable) que celui mesuré par les méthodes en double examen.

En utilisant cette approche, Pappata et ses collaborateurs ont pu mettre en évidence une augmentation de la libération de la dopamine endogène dans le striatum ventral lors d'une tâche de récompense monétaire positive, par rapport à une tâche de perte de récompense (Pappata *et al.*, 2002). Partant de ces travaux, nous nous sommes attachés à optimiser le protocole expérimental développé au sein de l'équipe afin de l'appliquer à notre tâche d'apprentissage par essai et erreur (déjà employée en IRMf). Pour ce faire, nous avons allongé la durée de stimulation de 5 à 10 minutes afin d'augmenter la libération de dopamine induite par les périodes d'activation. De plus, le nouveau protocole impliquait la participation d'un plus grand nombre de sujets (vingt sujets contre douze dans l'étude de Pappata *et al.*, 2002). Sur le plan de la modélisation, la construction du modèle linéaire général décrivant les données acquises en TEP a bénéficié notamment de la prise en compte des données acquises par Pappata et ses collaborateurs auprès de sujets au repos lors de la précédente étude (Pappata *et al.*, 2002), permettant une meilleure évaluation des valeurs de base. Les simulations et la construction du modèle ont été réalisées avec S. Mériaux, dans le cadre de son DEA, sous la direction de M.-C. Gregoire (Meriaux, 2002).

Expérience 1 : étude en simple examen

Matériel et méthodes

Sujets

Vingt sujets masculins sains, droitiers, âgés de 20 à 29 ans (âge moyen 22.9 ± 2.5 ans) ont participé à l'expérience. Tous avaient donné leur consentement écrit à l'étude, qui avait été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (Hôpital Bicêtre, Paris).

Paradigme expérimental

Le paradigme expérimental utilisé pour les études en TEP impliquait que les conditions de recherche et de routine soient séparées en deux blocs –contrairement au paradigme d'IRMf dans lequel ces deux conditions alternaient sous forme de courtes périodes. Dans le bloc de recherche de séquence motrice, la tâche était la même que celle employée en IRMf (cf. la section expérimentale I. ci-dessus), à ceci près que le nombre de répétitions de la séquence découverte, avant le début d'une nouvelle recherche, était plus petit (de 1 à 3 répétitions), afin d'induire chez le volontaire une activité de recherche plus soutenue. Le bloc de routine correspondait à la simple répétition d'une séquence motrice de quatre boutons apprise auparavant, avec la présentation du même type de feed-back visuels que durant la recherche. Sur le plan moteur et perceptif, ce bloc était comparable au bloc de recherche (même main utilisée, même décours temporel, même nature de stimuli visuels) ; sur le plan cognitif en revanche, seul le bloc de recherche engageait des processus d'actualisation de mémoire de travail, de test d'hypothèses (validation ou élimination du bouton testé) et de déduction. Les données comportementales étaient acquises et analysées de manière similaire aux méthodes employées dans l'expérience d'IRMf décrite ci-dessus.

A l'instar du paradigme employé par Pappata et ses collaborateurs en 2002, la tâche était séparée en deux périodes de « stimulation » (correspondant ici aux blocs de recherche et de routine), survenant à 30 et 60 minutes après l'injection du radioligand (Pappata *et al.*, 2002). En dehors de ces deux périodes, le sujet restait au repos. La durée de stimulation était fixée à 10 minutes, au lieu des 5 dans le protocole de Pappata et ses collaborateurs. Cette modification faisait suite aux simulations effectuées par M.C. Grégoire, montrant qu'un allongement de la durée de chaque stimulation à 10 minutes induisait un effet plus important, rendant théoriquement possible une meilleure détection de

la libération de dopamine endogène. La méthode utilisée pour les simulations est décrite dans le paragraphe suivant.

L'ordre de passation des blocs de recherche et de routine était contrebalancé entre les volontaires. Enfin, afin d'évaluer une éventuelle latéralisation des aspects moteurs de la tâche, nous avons distingué deux groupes de sujets ; l'un a réalisé la tâche avec la main droite, l'autre avec la main gauche.

Simulations

Nous avons évalué, à l'aide de simulations, les variations de la cinétique du 11C-raclopride induites par la modification de la dopamine endogène et du débit sanguin pendant la première et la deuxième stimulation (blocs de recherche et de routine) (Pappata *et al.*, 2002). Ces simulations avaient pour objectifs de tester la faisabilité de cette approche dans le cas d'une stimulation de 10 minutes, et de construire le modèle linéaire général permettant d'analyser les données.

Les variations du signal TEP ont été simulées en utilisant un modèle compartimental non-linéaire (Delforge *et al.*, 1993), et en prenant en compte les cinétiques du neurotransmetteur endogène (Morris *et al.*, 1995; Delforge *et al.*, 2001). Les cinétiques du ligand exogène (raclopride) marqué et non marqué étaient décrites par un modèle à quatre compartiments (Delforge *et al.*, 1993; Morris *et al.*, 1995), illustré figure III.2 ci-dessous : ligand libre non métabolisé dans le plasma, ligand libre dans le tissu, ligand lié spécifiquement aux récepteurs dopaminergiques D_2/D_3 et ligand lié non spécifiquement. Sept paramètres intervenaient : k_1 et k_2 (les constantes d'échange entre le plasma et le compartiment du ligand libre), k_{on}/V_R et k_{off} (les constantes d'association et de dissociation du ligand avec les récepteurs spécifiques), k_5 et k_6 (les constantes d'échange entre le compartiment du ligand libre et celui du ligand lié non spécifique, fixées à 0 dans le striatum), et B_{max} (concentration totale en sites de récepteurs spécifiques). Les valeurs de ces paramètres étaient dérivées des résultats obtenus auprès d'un groupe de sujets contrôle (Gregoire *et al.*, 2000).

Les cinétiques du neurotransmetteur étaient simplifiées et décrites par un modèle à deux compartiments, correspondant au ligand libre (F^{en}) et lié (B^{en}) (Morris *et al.*, 1995; Delforge *et al.*, 2001) (figure III.2). Les valeurs des paramètres de base de ce modèle (constantes d'association et de dissociation et concentration de neurotransmetteur endogène libre) provenaient de la littérature (Morris *et al.*, 1995; Laruelle, 2000) (F^{en} = 100 pmol/ml ; k_{on}^{en} =0.25/min., k_{off}^{en} = 25/min).

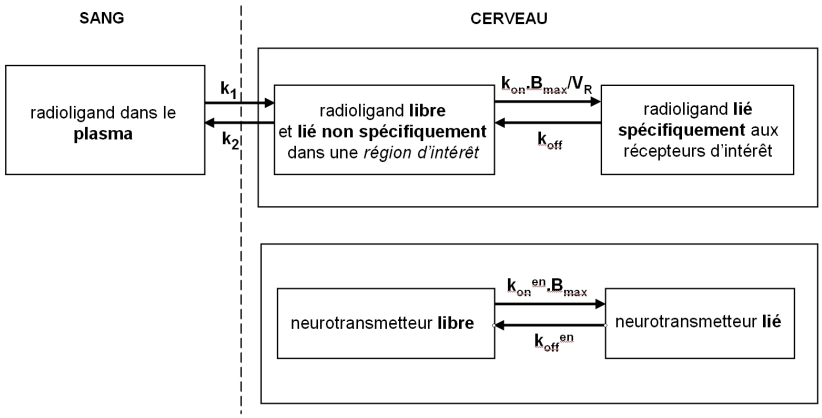


Figure III.2. Modèle compartimental décrivant les cinétiques du ligand exogène marqué et non marqué (11C-raclopride) et du ligand endogène (dopamine), proposé par Delforge *et al.* (2001). La partie du haut représente les cinétiques du ligand exogène marqué et non marqué. La partie du bas correspond aux cinétiques simplifiées du ligand endogène (dopamine). Toutes les probabilités de transfert entre les compartiments sont linéaires, à l'exception de la probabilité de fixation au récepteur, qui dépend non seulement de la constante d'association (Kon ou konen) mais également de la concentration de sites de fixation spécifiques (Bmax). Les données expérimentales acquises en TEP correspondent à la somme de la concentration de ligand marqué dans les compartiments tissulaires et d'une fraction de la concentration du ligand marqué dans le sang. (Adapté d'après Delforge *et al.*, 2001 et Meriaux, 2002).

Ces paramètres ont permis de simuler une étude en bolus simple injection (c'est-à-dire, une injection du radioligand en une seule fois au début de l'étude) à l'aide du logiciel MILRIM, développé au SHFJ. La courbe représentant l'activité du 11C–raclopride mesurée au cours du temps (« courbe activité-temps ») dans le putamen au repos a été calculée sur une durée de 90 minutes après l'injection (figure III.3). Cette courbe d'« état de base » correspond à la radioactivité totale, soit la somme des concentrations de 11C-raclopride dans le plasma, le compartiment libre et le compartiment lié.

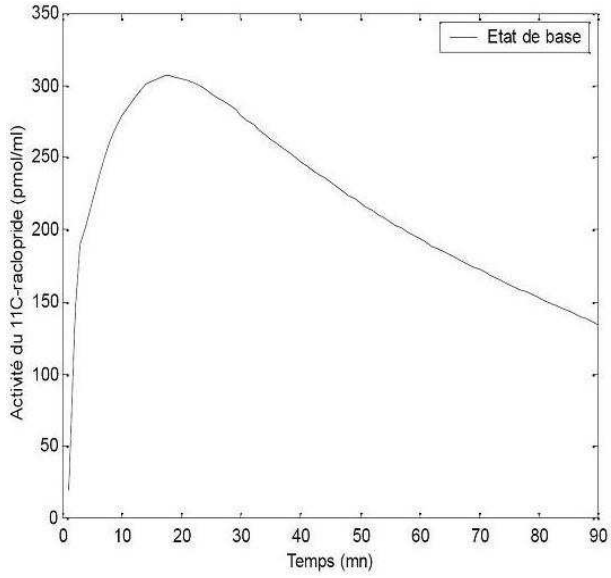


Figure III.3. Simulation de l'état de base. Courbe activité-temps simulée du 11C-raclopride dans le putamen (d'après Meriaux, 2002).

Effets de la libération de dopamine

Puis, les effets sur cette courbe de deux périodes d'activation de 10 minutes chacune, et commençant à 30 et 60 minutes après l'injection, ont été simulés. La libération de dopamine endogène durant l'activation était fixée à 100% du niveau de base et suivait une fonction porte (elle valait 100% dans l'intervalle et 0% en dehors de cet intervalle). Cette estimation se fondait sur la revue des données obtenues chez l'animal, réalisée par Fisher *et al.* (Fisher *et al.*, 1995), et s'appuyait également sur une étude en microdialyse chez l'homme au cours d'une activation cognitive (mesures effectuées dans l'amygdale, Fried *et al.*, 2001).

Les résultats de la simulation montraient que les effets induits par une stimulation de 10 minutes étaient plus marqués que ceux obtenus avec une stimulation de 5 minutes.

La figure III.4. illustre ces effets (courbes rouge et bleue), lorsque le débit sanguin ne varie pas dans le même temps. Le « déplacement » du 11C-raclopride lors d'une activation est assez rapide et transitoire ; le signal montre ensuite un lent retour vers l'état de base.

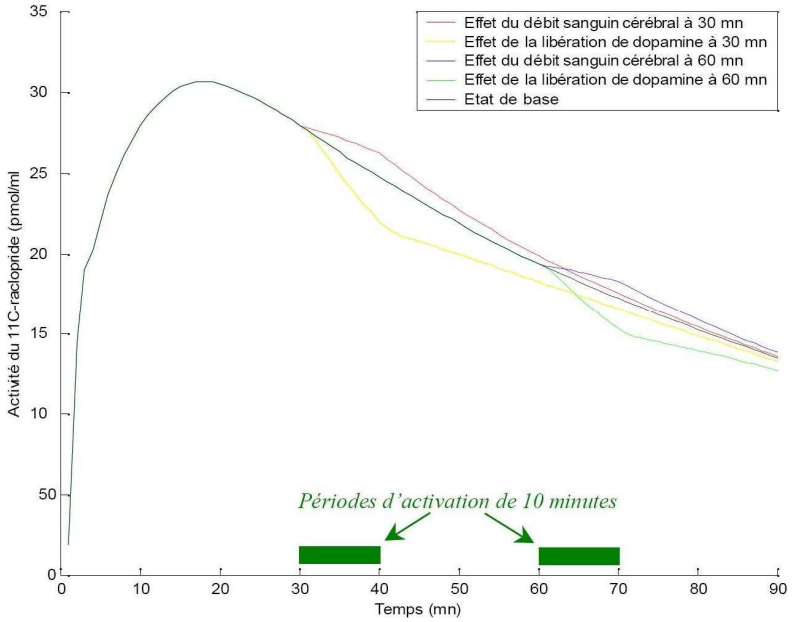


Figure III.4. Simulation des effets d'une stimulation sur la courbe activité-temps du 11C-raclopride. Courbe activité-temps simulée du 11C-raclopride dans le putamen. Sont également représentés les effets de la libération de dopamine et de la variation du débit sanguin cérébral en réponse à deux périodes d'activation de 10 minutes, à 30 et 60 minutes après l'injection. (figure extraite de Meriaux, 2002)

Effets de la variation du débit sanguin cérébral

Les paradigmes d'activation peuvent induire des changements du débit sanguin cérébral dans le striatum comme dans les régions corticales. Un tel effet pourrait affecter la détection de la libération de dopamine endogène. En effet, une augmentation du débit sanguin est susceptible d'accroître les échanges entre compartiment plasmatique et compartiment du ligand libre, conduisant à une augmentation de la quantité de radioligand à même de se fixer sur les récepteurs d'intérêt. Une telle augmentation des échanges entre compartiments fait l'objet de débats dans la littérature, sur la base de données rares et parfois contradictoires (Holthoff *et al.*, 1991; Logan *et al.*, 1994).

Dans leur étude publiée en 2002, Pappata et ses collaborateurs avaient par conséquent simulé de tels effets afin d'évaluer les effets du rapport k_1/k_2 (constantes d'échange entre le plasma et le compartiment du ligand libre) sur le signal mesuré en TEP lors des deux périodes d'activation, la quantité de dopamine endogène étant supposée inchangée. Si l'amplitude des effets prédits variait, leur forme en revanche semblait quasiment inchangée (Pappata *et al.*, 2002). Un modèle linéaire général incluant les régresseurs correspondants pourrait ainsi s'ajuster à différentes variations de k_1 et k_2. Dans leurs travaux comme dans la présente étude, les effets d'une augmentation du débit sanguin cérébral sur la courbe temps-activité ont été modélisés par une augmentation de k_1 de 50%

et de k_2 de 25%. Les effets induits par les deux périodes d'activation de 10 minutes sont illustrés par la figure III.4. Le signal mesuré dans le putamen augmente au cours de l'activation ; cet effet s'oppose à la diminution induite par la libération de dopamine endogène.

Acquisition des images TEP

Nous avons façonné un dispositif en mousse afin de fixer la tête des sujets et de réduire leur mouvement de relaxation au cours de l'examen. Les procédures d'acquisition et de traitement des images et d'analyse statistique correspondaient à celles employées par Pappata et ses collaborateurs dans leurs travaux publiés en 2002. Pour chaque sujet, 90 images dynamiques (c'est-à-dire, acquises séquentiellement) en trois dimensions ont été acquises avec une caméra ECAT Exact HR+ (Siemens Medical Systems, Germany). Chacun de ces volumes était acquis durant une minute. La résolution spatiale était de 4.5 mm dans le plan transverse et 4.1 mm dans le plan axial ; l'épaisseur des coupes était de 2.425 mm. La correction d'atténuation par les tissus était effectuée à l'aide d'un scan de transmission de ^{68}Ge-^{68}Ga. Au début de l'acquisition était injecté en bolus (pendant environ une minute) 8.2 mCi ±1.5 de radiotraceur, dont la radioactivité spécifique (RAS) valait 479 mCi/μmol ± 193. Notons que cette valeur moyenne du RAS était particulièrement faible, en raison de difficultés techniques rencontrées par l'équipe réalisant la synthèse du 11C-raclopride ; cette faible radioactivité se traduit par un mauvais rapport signal/bruit dans les images acquises.

Les deux blocs de 10 minutes des tâches de recherche et de routine (ou inversement) étaient présentés respectivement 30 et 60 minutes après l'injection. De plus, les images anatomiques des volontaires étaient acquises en IRM à l'aide, selon le cas, d'un système 1.5 Tesla (Signa General Electric Medical Systems) ou 3 Tesla (Bruker, Allemagne), afin de localiser les structures anatomiques et de détecter d'éventuelles anomalies cérébrales décelables dans les séquences IRM pondérées en T1.

Analyses des données

Le prétraitement (ou traitement spatial préalable aux analyses statistiques, qui consiste à réaligner et normaliser les images) et l'analyse statistique des données ont été effectués avec le logiciel de cartographie statistique paramétrique SPM (Statistical Parametric Mapping, Version 99, du Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, implementé dans Matlab).

La méthode implémentée par SPM pour procéder au réalignement des images (c'est-à-dire, pour minimiser le décalage dans l'espace du au mouvement) suppose que la distribution du signal soit similaire entre les images réalignées. Or, l'absorption cérébrale du ^{11}C-raclopride varie au cours du temps. Les premières images reflètent la distribution du traceur par le flux sanguin, tandis que les images plus tardives dépendent principalement de la distribution des récepteurs D_2/D_3, et le signal se concentre alors dans le striatum. Nous avons par conséquent réaligné les images dynamiques en prenant pour référence l'image moyenne obtenue d'après les images acquises entre 25 et 28 minutes après l'injection (c'est-à-dire, immédiatement avant l'activation). La distribution du ligand dans une telle « image tardive » est typique de la distribution des récepteurs, et est comparable à celle des images acquises ultérieurement. Cette méthode visait à améliorer le réalignement des images tardives, dont la contribution au modèle d'analyses statistiques est plus importante (cf. infra).

Les images ont ensuite été normalisées vers l'espace anatomique standard du Montreal Neurological Institute (MNI) (Friston *et al.*, 1995a). Pour ce faire, l' « image tardive » était calée sur un « template » ^{11}C-raclopride conforme à l'espace MNI (c'est-à-dire, sur la moyenne des images tardives obtenues chez 11 sujets et normalisée sur l'espace MNI, voir Pappata *et al.*, 2002). La taille finale des voxel après normalisation était 3x3x3 mm. Enfin, les images ont été lissées avec une gaussienne isotropique kernel (largeur à mi-hauteur 10 mm).

Construction du modèle

Le décours temporel du signal mesuré dans les images réalignées, normalisées et lissées a été modélisé par une combinaison linéaire de fonctions individuelles (ou régresseurs) formant le « modèle linéaire général ».

Ce modèle a été construit avec S. Mériaux (travail de DEA) et M.C. Grégoire à partir de courbes de 11C-raclopride obtenues auprès d'un autre groupe de volontaires dans la condition de repos, et à partir des données des simulations décrites ci-dessus. Voici les étapes de la construction de ce modèle.

L'état de base

La première étape de la construction du modèle a consisté à représenter l'état dit « de base », c'est-à-dire l'activité mesurée en TEP lorsque le volontaire est au repos -ou encore, sous l'hypothèse nulle, c'est-à-dire en l'absence de libération de dopamine.

Pour ce faire, les données employées par Pappata et ses collaborateurs en 2002 provenaient d'une étude multi-injection effectuée chez l'homme au sein de l'équipe et comportant des prélèvements

sanguins (Gregoire *et al.*, 2000). Dans la présente étude, nous avons employé les données de sujets contrôles acquises par Pappata *et al*. (Pappata *et al.*, 2002). Pour chacun d'entre eux, les courbes temps-activité ont été extraites dans quatre régions d'intérêt (noyau caudé, putamen, cervelet, et cortex cingulaire antérieur). Elles ont ensuite été ajustées à des fonctions gamma. La figure III.5 présente les courbes temps-activité extraites dans le noyau caudé des quatre sujets et ajustées. Notons qu'on peut y distinguer les volontaires dits « métaboliseurs lents », pour lesquels la pente de décroissance du signal mesuré est faible, des volontaires « métaboliseurs rapides », pour lesquels cette pente est plus importante (sujets 2 et 4, et 1 et 3, respectivement sur la figure III.5).

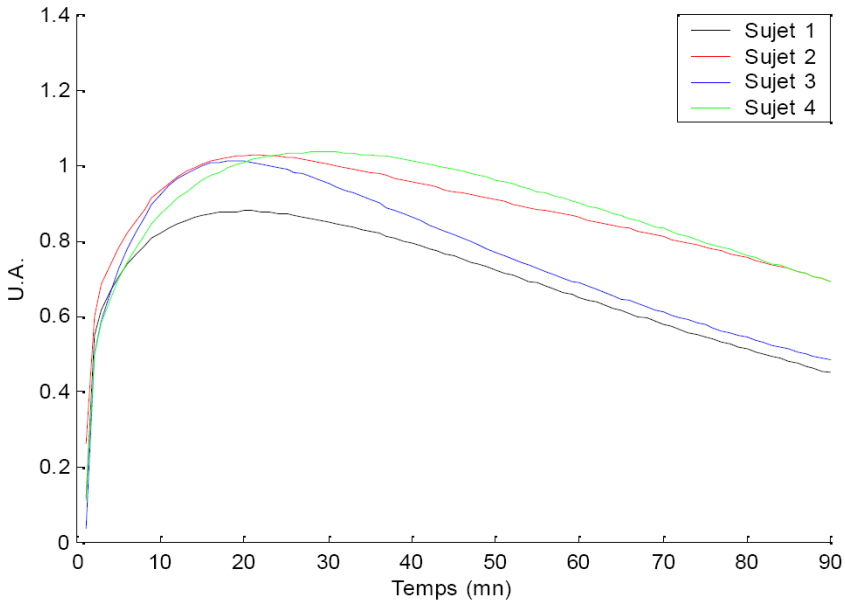


Figure III.5. Courbes temps-activité. Courbe activité-temps mesurée dans le noyau caudé de 4 sujets contrôles. (d'après Meriaux, 2002).

Ces seize courbes ont été décomposées en leurs composantes principales afin de réduire la redondance des fonctions introduites dans le modèle. Les quatre premières composantes principales, expliquant plus de 99% du signal observé, ont été conservées et constituent les régresseurs de base. Elles sont représentées sur la figure III.6.

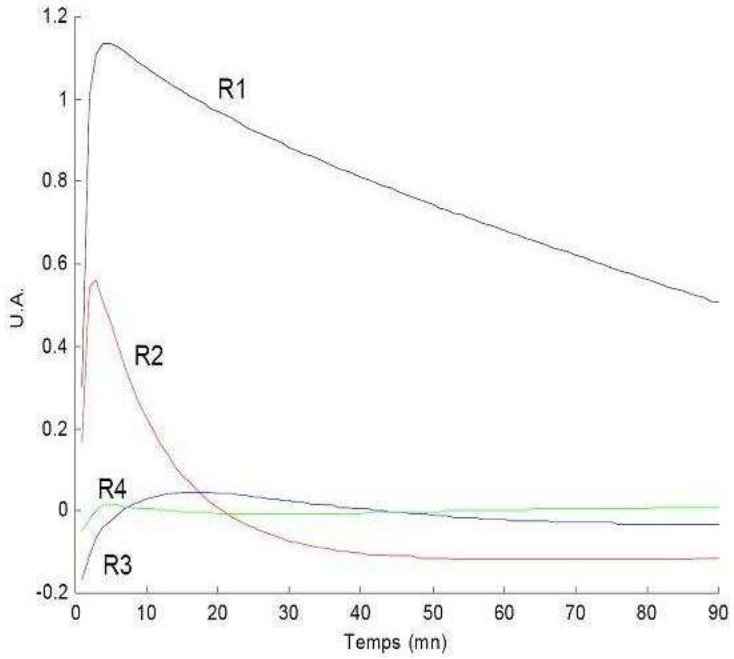


Figure III.6. Composantes principales constituant les régresseurs de l'état de base. Courbe activité-temps mesurée dans le noyau caudé de 4 sujets contrôles (d'après Meriaux, 2002).

Les effets de la tâche cognitive

La deuxième étape de la construction du modèle a consisté à prendre en compte les effets de la libération de dopamine endogène et des variations du débit sanguin cérébral induite dans les striata par la première et la deuxième stimulation (blocs de recherche et de routine). Ces effets de l'activation étaient estimés à partir des données de simulations décrites ci-dessus (après soustraction de la courbe d'état de base de la simulation). Ces 4 régresseurs d'intérêt (2 pour les variations de concentration de dopamine synaptique et 2 pour celles du débit sanguin cérébral) sont illustrés figure III.7. On constate que les régresseurs correspondant aux effets sur le signal de la libération de dopamine et de l'augmentation du débit sanguin cérébral diffèrent non seulement par leur direction, mais aussi par leur forme. L'effet du débit sanguin montre un pic et un retour à la ligne de base plus précoces que celui de la libération de dopamine. Ces différences pourraient permettre d'estimer séparément les deux effets (augmentation ou diminution).

Notons que S. Mériaux a examiné plus avant les effets des périodes d'activation sur le signal mesuré dans ce nouveau paradigme, tels que les effets de modifications du rapport k_1/k_2, ou du pourcentage d'augmentation de libération de dopamine. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec les régresseurs décrits précédemment (Meriaux, 2002). Les données ont donc été analysées en modélisant les variations du signal liées à l'activation par les régresseurs illustrés figure III.7.

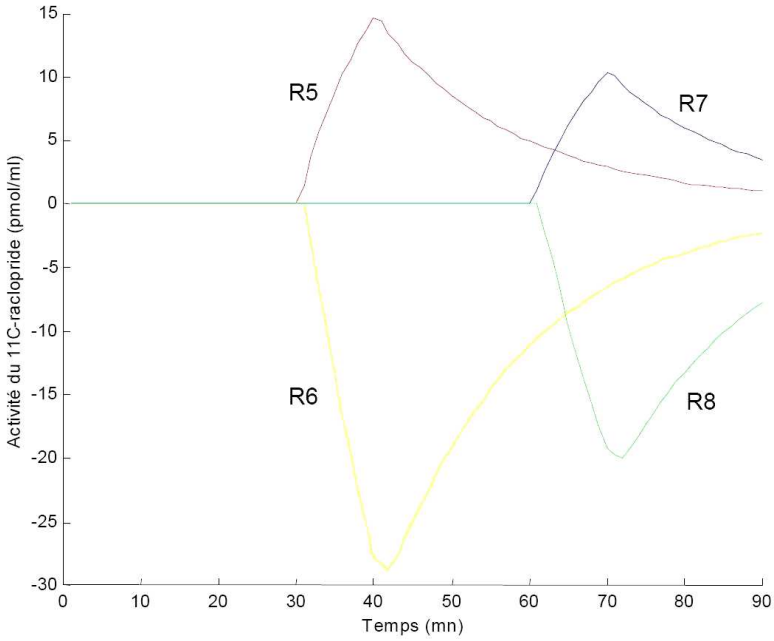


Figure III.7. Régresseurs des effets de la tâche séparés.

La combinaison linéaire de ces 7 fonctions (3 décrivant l'état de base et 4 décrivant les effets d'intérêt) a ainsi constitué le modèle rendant compte du décours temporel du signal TEP à travers les régions striatales. Sous l'hypothèse que de faibles variations de la libération de dopamine ou du débit sanguin cérébral induisent un effet linéaire sur les courbes activité-temps mesurées, ce modèle a permis de tester les effets d'une augmentation ou d'une diminution de ces paramètres (pour une description complète de cette approche, voir Friston *et al.*, 1997). L'ajustement du modèle linéaire aux données -c'est-à-dire du poids des différents régresseurs qui le composent- a été effectué en utilisant la méthode des moindres carrés. Celle-ci prenait en compte l'augmentation de la variance du bruit au cours du temps, liée à la décroissance radioactive du marqueur, afin de réduire l'extension des clusters (groupes de voxels) associés à des faux positifs (Meriaux, 2002).

Analyses statistiques

Les variations de la libération de dopamine et du débit sanguin cérébral étaient évaluées *via* la contribution (ou le poids) de leurs régresseurs respectifs au signal total mesuré (c'est-à-dire, à la courbe activité-temps du ^{11}C-raclopride). Nous avons ainsi comparé, d'une part, les effets de chacune des deux conditions par rapport au repos (c'est-à-dire, par rapport à la ligne de base), et

d'autre part, les deux conditions l'une par rapport à l'autre. Nous emploierons les termes de « libération de dopamine » et « augmentation du débit sanguin cérébral » pour désigner, respectivement, les effets induits sur le signal par une augmentation du niveau extracellulaire de dopamine (diminution de la concentration totale de ^{11}C-raclopride) et du débit sanguin cérébral (augmentation de la concentration totale de ^{11}C-raclopride).

Ces effets ont été testés voxel par voxel, dans une analyse de groupe à effets fixes regroupant les données des 20 sujets. Pour chaque contraste, une statistique de Student était calculée, et un seuil sur les images de *T* obtenues était fixé. L'extension des *clusters* (c'est-à-dire, des groupements de voxels significatifs) était également soumise à un test statistique. Les inférences statistiques réalisées étaient corrigées par le volume analysé, d'après la théorie des champs aléatoires gaussiens (Friston *et al.*, 1995b).

L'analyse statistique était restreinte au volume striatal, défini par un masque obtenu par seuillage d'un template normalisé et symétrique de 11C-raclopride (cf. Pappata *et al.*, 2002). Le volume entier était analysé, sans hypothèse a priori ; les effets étaient considérés comme significatifs au seuil $p<0.05$ corrigé au niveau du voxel, ou bien $p<0.001$ non corrigé au niveau du voxel et $p<0.05$ corrigé au niveau du cluster (en gras dans les tables).

A titre descriptif nous avons également rapporté les pics ne franchissant pas ce seuil, mais correspondant à $p(voxel)<0.001$ non corrigé et non corrigé par l'extension du cluster (en italique dans les tables). Enfin, afin de mieux comprendre nos résultats nous y avons rapporté certaines tendances révélées par les analyses mais ne franchissant pas les seuils fixés ci-dessus.

Nous avons dans un premier temps analysé les données TEP sur les 90 minutes, soit la durée entière du paradigme. Les résultats, encourageants mais relativement faibles sur le plan statistique, nous ont ensuite amenés à ré-analyser les données en ne prenant en compte que les 60 premières minutes, c'est-à-dire les effets mesurés dans premier bloc uniquement, dans le but de réduire le bruit des mesures et d'améliorer le fit des données. En effet, la demi-vie du 11C-raclopride est de 20 minutes ; les images obtenues après 60 minutes sont donc plus affectées par le bruit que les images plus précoces. Le détail de notre démarche et des résultats obtenus est exposé au fil de ce chapitre.

Résultats

Données comportementales

Nous avons mené une ANOVA à mesures répétées sur les taux d'erreurs avec pour facteurs le bloc (recherche, routine), et la main employée (droite, gauche). Globalement, les volontaires faisaient davantage d'erreurs dans le bloc de recherche que dans celui de routine (7.2% *vs* 2.2% des essais, $F(1,1)= 6.5$, $p<0.05$). La performance des volontaires n'était en revanche pas affectée par la main utilisée (4.1% d'erreurs avec la main droite, 5.2% avec la main gauche) ni par une interaction entre le bloc et la main ($F(1,1)<1$ dans les deux cas). Une analyse similaire a été menée au sein du bloc de recherche, afin de distinguer entre les périodes de recherche et les courtes périodes de routine que comprenait ce bloc. Ni la période (7.8% d'erreurs pendant les périodes de recherche *vs* 6.6% pendant les périodes de routine), ni la main employée (6.6% avec la main droite, 7.7% avec la main gauche) n'affectaient la performance des volontaires au sein du bloc de recherche ($F(1,1)<1$ pour les deux effets et pour leur interaction).

De même que dans notre paradigme en IRMf, nous avions également enregistré les temps de réponse (TRs) des volontaires, sur lesquels nous avons mené une ANOVA à mesures répétées avec pour facteurs le bloc (recherche, routine) et la main utilisée (droite, gauche). Les TRs étaient plus longs au cours du bloc de recherche qu'au cours du bloc de routine (423 ms *vs* 335 ms respectivement, $F(1,1)=4.8$, $p<0.05$). En revanche, la main employée par les volontaires n'affectaient pas leur vitesse de réponse (384 ms avec la main droite, 374 ms avec la main gauche, $F<1$ pour l'effet de la main et son interaction avec l'effet du bloc). De même, une ANOVA a été menée au sein du bloc de recherche afin de distinguer les effets des périodes de recherche et de routine sur les TRs. Les volontaires répondaient plus lentement pendant les périodes de recherche que pendant celles de routine (485 ms *vs* 379 ms respectivement, $F(1,1)=11.6$, $p<0.005$). En revanche, la main utilisée n'affectait pas les TRs (main droite: 437 ms, main gauche: 428 ms), et l'effet de la période n'interagissait pas avec celui de la main ($F<1$ dans les deux cas).

Ces résultats sont globalement similaires à ceux que nous avons obtenus dans le paradigme en IRMf, et montrent que le bloc de recherche mobilisait considérablement les sujets, comparé au bloc de routine. Cette condition mettait en effet en jeu un ensemble de processus cognitifs, décrits par l'algorithme dans la section I. ci-dessus, tels que la génération et le test d'hypothèses basés sur l'évaluation du feed-back et sur un processus de déduction élémentaire.

Résultats en TEP

Analyse des 90 minutes

Effets de la libération de dopamine

La table III.1 et la figure III.8 présentent les résultats des analyses de groupe effectuées sur les 90 minutes, c'est-à-dire sur la durée totale du paradigme. Pour mieux visualiser les effets de la libération de dopamine et des variations du débit sanguin cérébral, les figures les représentent avec un seuil statistique p<0.001 non corrigé au niveau du voxel.

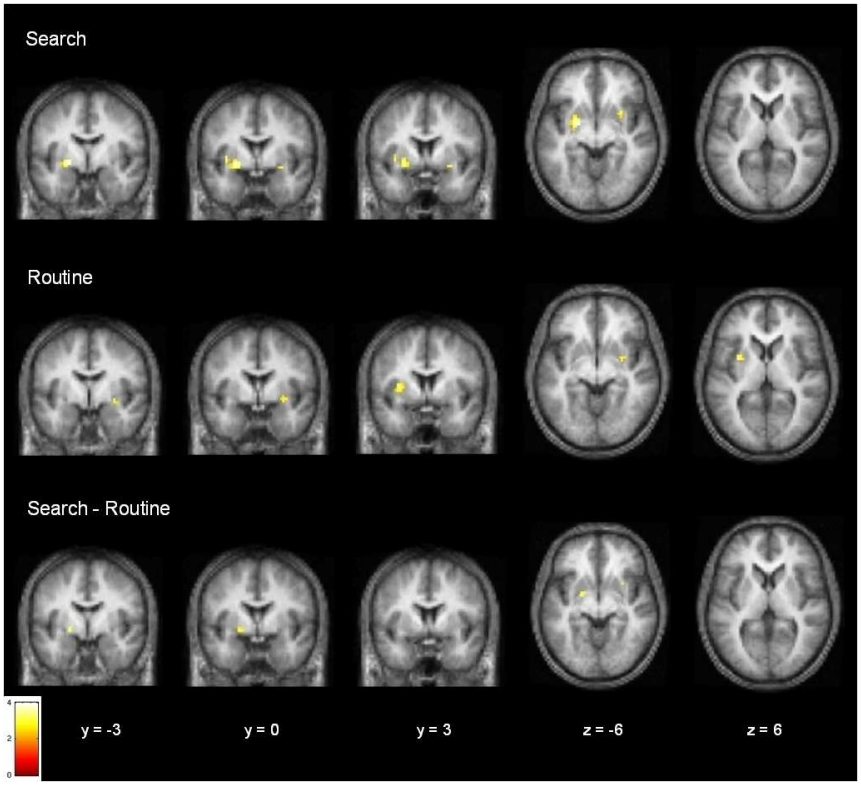


Figure III.8. Résultats obtenus en TEP dans les conditions de recherche vs repos, routine vs repos, et recherche vs routine : libération de dopamine endogène mesurée dans l'analyse des 90 minutes avec la méthode de Pappata et al.(2002). Aucun effet n'était significatif à p(voxel)<0.001 non corrigé lorsque le seuil au niveau du cluster valait p(cluster)<0.05 corrigé. Les effets représentés correspondent donc au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé. Afin de mieux comprendre les observations dans leur ensemble, nous avons également représenté une tendance observée dans la condition de routine au sein du striatum droit (p(voxel)=0.002 non corrigé ; plans y = -3, y = 0, et z = -6); cf. table III.1).

Table III.1. Effets de la libération de dopamine : analyse des 90 minutes de l'étude en simple examen. Les données des 20 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) (Les résultats sont rapportés à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé).

Task	Region	MNI space			Z score	cluster p	voxel p
		x	y	z		(p corrected)	
Routine	*Left putamen*	*-33*	*3*	*6*	*3.13*	*0.449*	*0.298*
	Right ventral striatum/putamen	30	0	-6	2.83	0.575	0.535
	Right ventral striatum/putamen	18	12	-12	2.75	0.575	0.603
Search	**Left ventral striatum/putamen**	**-24**	**0**	**-6**	**4.02**	**0.104**	**0.020**
	Right ventral striatum/putamen	*30*	*9*	*-9*	*3.23*	*0.180*	*0.238*
Search>Routine	*Left ventral striatum/putamen*	*-21*	*-3*	*-6*	*3.04*	*0.669*	*0.365*
Main effect: hand							
Right>Left Routine	*Left ventral striatum*	*-9*	*15*	*-9*	*3.72*	*0.407*	*0.057*
	Right putamen	*24*	*3*	*3*	*3.36*	*0.095*	*0.169*
	Left putamen (posterior)	-30	-3	-6	2.93	0.636	0.448
Right>Left Search	*Right putamen (posterior)*	*36*	*-12*	*0*	*3.18*	*0.427*	*0.267*
Left>Right Routine	*Left putamen (posterior)*	*-30*	*-18*	*-3*	*3.68*	*0.369*	*0.065*
Left>Right Search	*Right caudate/i.c.*	*21*	*18*	*9*	*3.20*	*0.704*	*0.250*
Main effect: task							
Routine>Search Right hand	Right putamen	27	0	3	2.82	0.547	0.545
	Left putamen	-30	3	9	2.77	0.636	0.586
	(Left ventral striatum)	-15	12	-9	2.43	0.741	0.842
Routine>Search Left hand	*Left putamen (posterior)*	*-30*	*-18*	*0*	*3.01*	*0.575*	*0.384*
Search>Routine Right hand	*Left putamen*	*-21*	*-3*	*-6*	*3.12*	*0.605*	*0.303*
Search>Routine Left hand	*Right dorsal striatum/caudate/i.c.*	*21*	*18*	*9*	*3.67*	*0.387*	*0.067*
	Left ventral striatum	*-9*	*12*	*-12*	*3.18*	*0.605*	*0.264*
Interactions:							
Search>Routine Right hand>Left hand	*Left putamen (posterior)*	*-30*	*-18*	*0*	*3.01*	*0.52*	*0.383*
Search>Routine Left hand>Right hand	**Right dorsal striatum/caudate/i**	**21**	**18**	**9**	**4.03**	**0.449**	**0.020**
	Left ventral striatum	*-9*	*12*	*-12*	*3.20*	*0.575*	*0.250*
	Right putamen	*27*	*0*	*3*	*3.11*	*0.304*	*0.309*

Comparée au repos, l'activité de routine n'entraînait pas de libération significative de dopamine aux seuils établis (p(voxel)<0.001 et p(cluster)<0.05). Une libération de dopamine pouvait être observée dans le putamen gauche (figure III.8, y=3), mais un peu à l'extérieur à proximité de l'insula, et à un seuil non corrigé par l'extension du cluster. Nous avons également observé une tendance à la libération de dopamine dans le striatum ventral droit (x, y, z = 30, 0, -6, Z=2.83).

La recherche comparée au repos entraînait un effet de la libération de *dopamine* significative dans le striatum ventral/putamen gauche (cf. fig. III.8), et, à un seuil non corrigé par l'extension du cluster, dans une région proche du striatum ventral droit mais plutôt externe (x, y, z = 30, 9, -9 ; Z = 3.23).

Les effets ainsi observés au sein du striatum ventral bilatéral/du putamen avaient à la fois une part commune et une part propre à chaque condition (cf. table III.1). La région activée exclusivement par la recherche était antérieure à celle activée dans les deux conditions, et à la partie propre à la tâche de routine.

La comparaison directe entre recherche et routine ne révélait pas d'effet significatif de la libération de dopamine ; une tendance pouvait être observée dans le striatum ventral gauche/putamen -région impliquée dans le contraste recherche *vs* repos, mais ici plus médiale (x, y, z = -21, -3, -6, Z= 3.04) mais non corrigé par l'extension du cluster).

Le contraste inverse (routine *vs* recherche) ne montrait pas d'effets de la libération de dopamine même au seuil non corrigé par l'extension du cluster.

Pour mieux comprendre ces résultats, nous les avons comparés à ceux obtenus séparément pour les groupes ayant utilisé la main droite et la main gauche respectivement (voir figure III.9 et table III.2). Les effets observés dans les groupes séparés ne se retrouvent pas tous dans l'analyse globale. Ceux obtenus pour le groupe « main droite » s'avèrent en outre plus importants (par leur taille et leur significativité statistique) que ceux du groupe « main gauche », pour tous les contrastes. Leur contribution aux résultats observés sur les 20 sujets est donc probablement plus grande.

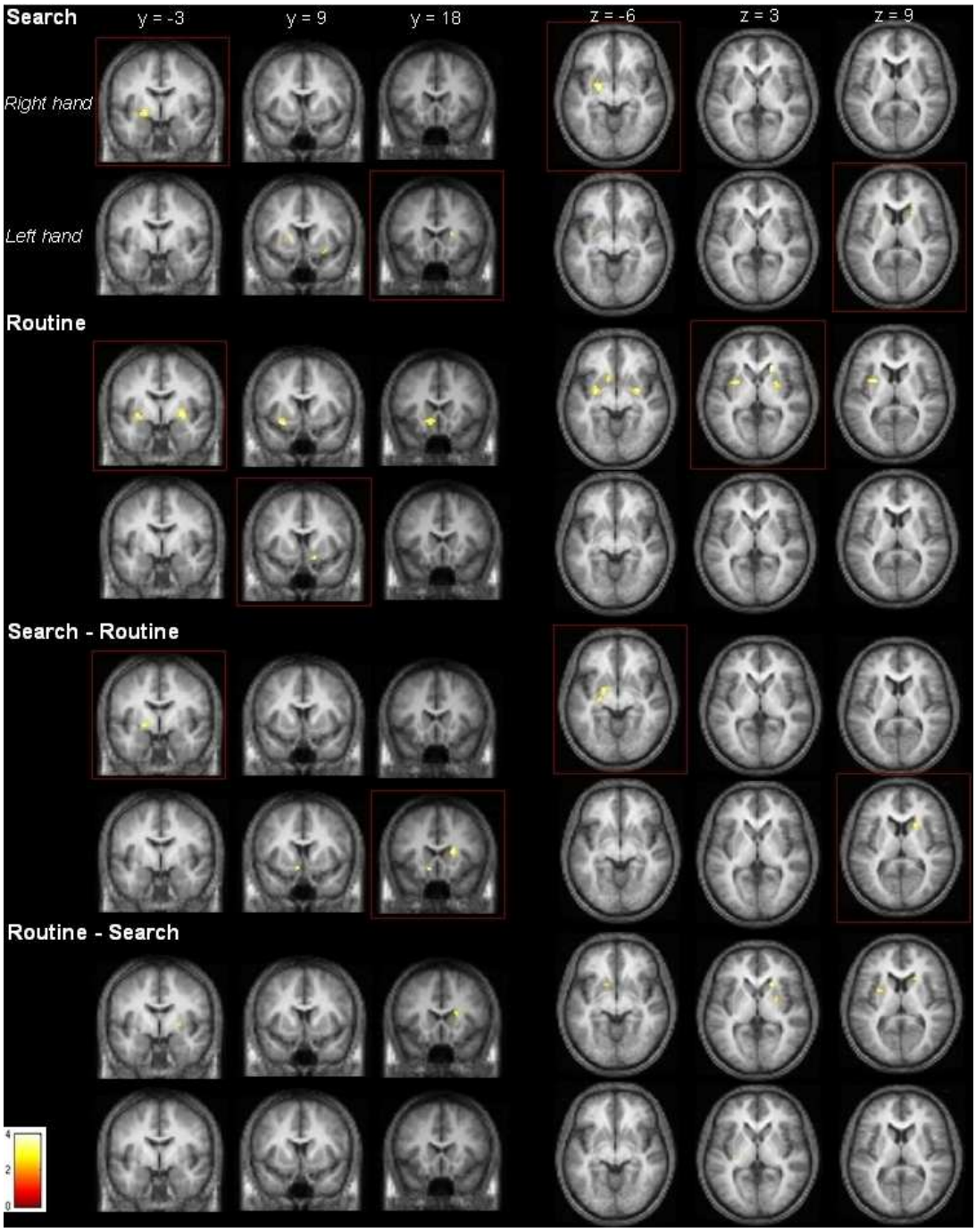


Figure III.9. Résultats obtenus en TEP dans les conditions de recherche *vs* repos, routine *vs* repos, et recherche *vs* routine : libération de dopamine endogène mesurée dans l'analyse des 90 minutes avec la méthode de Pappata *et al.* (2002) pour les deux groupes (main droite et gauche) séparés. Les effets représentés correspondent au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé (cf. table III.2). Certaines coupes montrant des effets plus remarquables ont été entourées de rouge pour faciliter la compréhension des résultats. Les effets significatifs à p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé, concernent le contraste routine *vs* repos dans le groupe main droite.

Table III.2. Effets de la libération de dopamine : analyse des 90 minutes de l'étude en simple examen dans les deux groupes séparés : main droite et main gauche. Les données des deux groupes de 10 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) (Résultats obtenus à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé ; n.s. : non significatif).

Task	Region	MNI space			Z score	cluster p (p corrected)	voxel p (p corrected)
		x	y	z			
Group Right hand							
Routine	**Right caudate**	**21**	**24**	**3**	**4.01**	**0.442**	**0.049**
	Left putamen	**-30**	**3**	**6**	**3.81**	**0.048**	**0.096**
	Right ventral striatum/putamen	*30*	*-3*	*-3*	*3.54*	*0.283*	*0.211*
	Left ventral striatum	*-9*	*15*	*-9*	*3.44*	*0.376*	*0.281*
Search	*Left ventral striatum/putamen/p*	*-21*	*-3*	*-6*	*3.53*	*0.319*	*0.218*
S>R	*Left ventral striatum/putamen*	*-18*	*-6*	*-3*	*3.28*	*0.442*	*0.404*
R>S	*Right caudate*	*21*	*24*	*3*	*3.27*	*0.376*	*0.411*
Group Left hand							
Routine	Right ventral striatum (n.s.)	15	9	-15	2.80	0.822	0.823
Search	nothing at p<0.001						
S>R	*Right caudate*	*21*	*18*	*12*	*3.60*	*0.483*	*0.180*
	Left ventral striatum	*-9*	*12*	*-15*	*3.10*	*0.676*	*0.563*
R>S	nothing						

En particulier, l'effet de la routine qui est observé au sein du putamen gauche peut être attribué principalement au groupe *main droite* (pour lequel il est significatif); il s'agit donc du putamen controlatéral. Globalement, les effets mesurés au sein du striatum ventral paraissent relativement peu latéralisés dans cette tâche (pour le groupe *main droite,* p(voxel)<0.001 des deux côtés dans le striatum ventral et le putamen ; pour le groupe *main gauche*, une tendance du côté droit uniquement).

De même que pour la routine, les effets de la recherche sont plus importants dans le groupe ayant utilisé la main droite pour réaliser la tâche que dans celui ayant utilisé la main gauche. En particulier, la latéralisation à gauche des effets observés dans le putamen inféro-postérieur, proche du striatum ventral, s'explique essentiellement par les données du groupe *main droite* (où

p(voxel)<0.001 et p(cluster)=0.085 non corrigés, Z=3.53). Il s'agit donc du putamen inféro-postérieur controlatéral à la main employée. Ces observations valent également pour la comparaison de la recherche à la routine ; notons que l'effet observé au sein du noyau caudé controlatéral dans le groupe *main gauche* est plus important dans ce contraste que dans la recherche comparée au repos (p(voxel)<0.001 et p(cluster)=0.150 non corrigés, Z=3.60).

En résumé, les résultats de cette première analyse suggèrent un effet significatif de la recherche comparée au repos sur la libération de dopamine dans le striatum ventral gauche, et une tendance dans le striatum ventral droit. Dans la routine comparée au repos, on observe une tendance dans le putamen inférieur gauche. L'effet induit par la tâche de recherche est globalement plus important que celui induit par la routine, et semble plus controlatéral qu'ipsilatéral à la main utilisée pour réaliser la tâche.

De plus, nous avons observé une interaction entre les effets de la tâche et ceux de la main employée. En particulier, l'effet de la recherche comparé à celui de la routine est plus important lorsque les volontaires utilisent la main gauche pour réaliser la tâche que lorsqu'ils utilisent la main droite.

Effets du débit sanguin cérébral

Notre modèle nous a également permis de tester les effets de l'augmentation du *débit sanguin cérébral* pendant les tâches de routine et de recherche (illustrés figure III.10).

Dans la condition de routine comparée repos, l'on observait, sans correction de l'extension du cluster, un effet du débit sanguin cérébral dans le striatum ventral droit s'étendant au putamen, et dans le putamen gauche.

La condition de recherche comparée au repos entraînait une augmentation significative du débit sanguin dans le striatum ventral/putamen bilatéralement (cf. table III.3).

Enfin, aucun effet significatif du débit sanguin cérébral n'était observé dans la recherche comparée à la routine ; seules des tendances intéressaient le striatum ventral/putamen gauche.

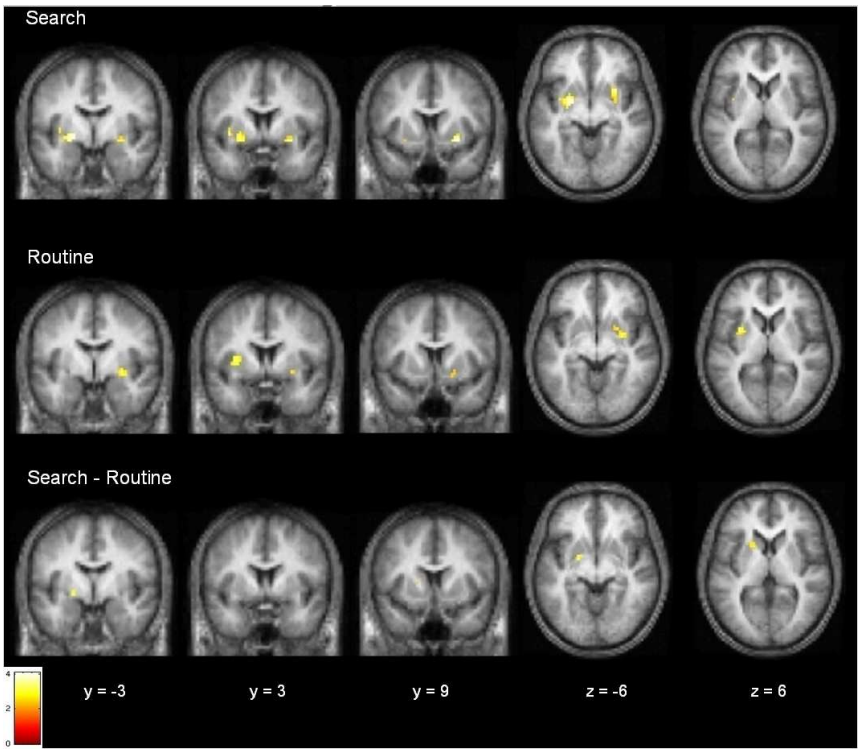


Figure III.10. Résultats obtenus en TEP dans les conditions de recherche vs repos, routine vs repos, et recherche vs routine : effets de l'augmentation du débit sanguin cérébral observés dans l'analyse des 90 minutes avec la méthode de Pappata *et al.* (2002). Les effets représentés correspondent au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé, sans correction par la taille du cluster (sauf dans la recherche, où l'effet observé au sein du striatum ventral gauche est significatif à p(cluster)<0.05 corrigé, et dans la recherche comparée à la routine, dont les effets constituent des tendances (p(voxel)=0.002 et 0.003) (cf. table III.3))

Task	Region	MNI space			Z score	cluster p (p corrected)	voxel p (p corrected)
		x	y	z			
Routine	*Right ventral striatum/putamen*	*30*	*-3*	*-6*	*3.17*	*0.219*	*0.274*
	Left putamen	*-33*	*3*	*6*	*3.17*	*0.29*	*0.274*
Search	**Right ventral striatum/putamen**	**30**	**9**	**-9**	**4.09**	**0.191**	**0.016**
	Left ventral striatum/putamen	**-24**	**-3**	**-6**	**4.08**	**0.05**	**0.016**
Search>Routine	Left ventral striatum/putamen	-21	-3	-6	2.9	0.636	0.473
	Left i.c./caudate	-18	12	6	2.78	0.575	0.573

Table III.3. Effets de l'augmentation du débit sanguin cérébral: analyse des 90 minutes de l'étude en simple examen. Les données des 20 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) (Résultats obtenus à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé. i.c. : capsule interne).

Comparaison des effets de la libération de dopamine et du débit sanguin cérébral

Nous avons ensuite comparé la topographie des deux effets mesurés en TEP : la libération de dopamine endogène et l'augmentation du débit sanguin cérébral. Dans toutes les conditions, les deux types d'effets étaient co-localisés, celui de l'augmentation du débit sanguin cérébral étant plus large, s'étendant davantage vers l'avant, et recouvrant presque en totalité l'effet de la libération de dopamine. En particulier, dans la condition de recherche comparée au repos illustrée figure III.11, les effets du débit sanguin cérébral sont significatifs dans le putamen droit et gauche alors que ceux de la libération de dopamine le sont seulement dans le striatum ventral/putamen gauche.

Ainsi, dans l'ensemble, les résultats de cette première analyse des données TEP se sont révélés relativement peu significatifs. Leur modestie a motivé une nouvelle analyse en éliminant la partie la plus bruitée des données, à savoir, la fin des examens. Les 60 premières minutes de chaque examen – et donc, une seule période d'activation, recherche ou routine, par volontaire- ont donc été prises en compte dans une nouvelle analyse de groupe à effets fixes. L'effet de la tâche (recherche ou routine) constituait dans ce cas un facteur intra-sujet. Une autre limite de cette deuxième analyse par rapport à celle des 90 minutes était la réduction du nombre de degrés de libertés, dans la mesure où nous n'avons conservé que la moitié des blocs de stimulation.

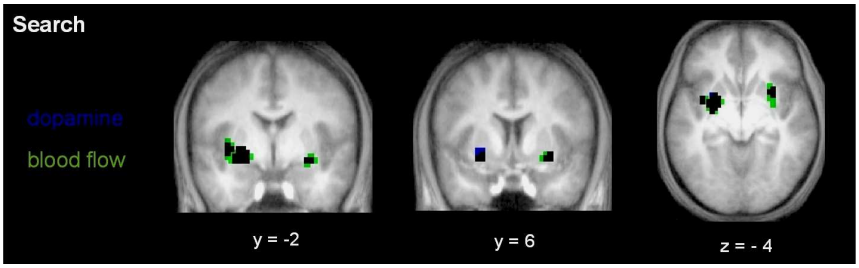


Figure III.11. Comparaison des effets de la libération de dopamine (en bleu) et de l'augmentation du débit sanguin cérébral (en vert – la superposition des deux effets apparaît en noir), observés dans le contraste recherche vs repos dans l'analyse des 90 minutes avec la méthode de Pappata *et al*. (2002). Les seuils employés sont identiques à ceux des figures précédentes (III.8 et III.10).

Analyse des 60 minutes

Les résultats de l'analyse sur les 60 minutes sont réunis dans les tables III.4 et III.5 et illustrés par les figures III.12 et III.13.

Effets de la libération de dopamine

La routine comparée au repos entraînait une libération de dopamine seulement au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé par l'extension du cluster, dans le noyau caudé gauche s'étendant vers le striatum ventral (accumbens). Un tel effet était également observé dans le putamen postérieur gauche (au bord du masque employé pour l'analyse) ; enfin, une tendance intéressait le putamen droit (cf. table III.4).

Dans la condition de recherche comparée au repos, les effets significatifs de la libération de *dopamine* étaient relativement étendus, intéressant bilatéralement le striatum, principalement le striatum ventral et s'étendant inférieurement (près du cortex orbitofrontal) et supérieurement vers le putamen et le noyau caudé (cf. fig. III.12). Les régions du striatum ventral/putamen observés dans cette analyse englobaient essentiellement les pics des régions observées dans l'analyse des 90 minutes. Le caudé droit en particulier n'était pas présent dans la première analyse (des deux groupes de sujets confondus).

La comparaison des périodes de recherche à celles de routine montrait des effets de la libération de dopamine au sein du putamen et du noyau caudé droits lorsque l'extension des clusters n'était pas corrigée. On observait également une tendance dans le striatum ventral/putamen gauche (région appartenant au striatum ventral gauche observé dans la recherche, et également observée dans l'analyse des 90 minutes).

La comparaison inverse ne montrait en revanche aucun effet de la libération de dopamine.

De plus, cette analyse montrait des interactions entre l'effet de la main utilisée et l'effet de la tâche, non significatives (p(voxel)<0.001 non corrigé) mais cohérentes. Dans la recherche comparée à la routine, la libération de dopamine dans le caudé gauche semblait plus importante lorsque la tâche était réalisée avec la main droite que lorsqu'elle l'était avec la main gauche. Inversement, dans cette même condition, la libération de dopamine dans le caudé droit était plus importante lorsque la main gauche était utilisée que lorsqu'il s'agissait de la main droite (table III.4). A l'instar des résultats des analyses précédentes, ces tendances suggèrent un effet de la main utilisée sur la latéralité de la libération de dopamine striatale.

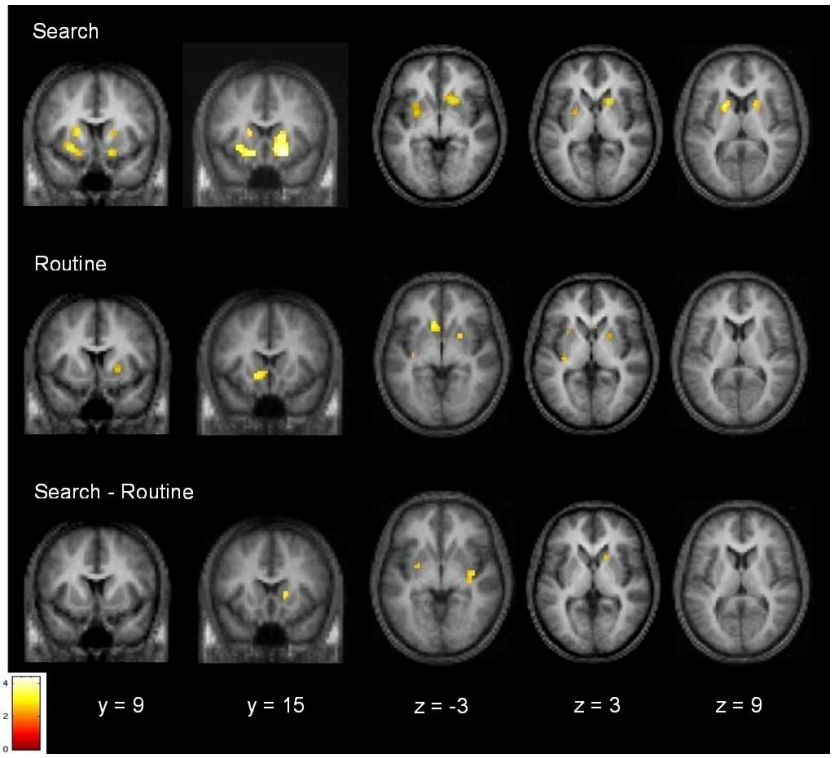


Figure III.12. Résultats obtenus en TEP : effets de la libération de dopamine observés dans l'analyse des 60 minutes avec la méthode de Pappata *et al.* (2002). Les effets représentés correspondent au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé, sans correction par la taille du cluster (à l'exception de la recherche, dont les effets observés bilatéralement au sein du striatum ventral sont significatifs à p(cluster)<0.05 corrigé, et des effets dans le putamen droit dans la routine (plans y = 9, z = -3 et 3) et dans le putamen gauche dans la recherche comparée à la routine (plan z = -3), qui constituent des tendances (p(voxel)=0.002) (cf. table III.4))

Table III.4. Effets de la libération de dopamine: analyse des 60 minutes de l'étude en simple examen. Les 60 premières minutes des examens des 20 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) (Résultats obtenus à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé).

Task	Region	MNI space			Z score	cluster p	voxel p
		x	y	z		(p corrected)	
Routine	*Left ventral striatum/caudate*	*-9*	*21*	*-3*	*3.25*	*0.195*	*0.424*
	Left posterior putamen (border of the mask)	*-33*	*-24*	*6*	*3.05*	*0.7*	*0.613*
	Right Putamen	24	9	0	2.86	0.676	0.776
Search	**Right Ventral Striatum**	**21**	**15**	**-12**	**4.40**	**0.005**	**0.011**
	Right put/caud (/i.c.) ; same cluster	**18**	**15**	**3**	**3.81**		**0.008**
	Left Ventral Striatum	**-27**	**12**	**-9**	**3.86**	**0.003**	**0.078**
	(très bas:L ventr.str) (same cluster)	**-15**	**15**	**-15**	**3.76**		**0.111**
	Left ant put/caudate/i.c. (same cluster)	**-21**	**9**	**9**	**3.27**		**0.407**
	Right post caudate (tail) (border of the mask)	*15*	*-9*	*18*	*3.09*	*0.846*	*0.571*
Search>Routine	*Right putamen*	*36*	*-15*	*-9*	*3.33*	*0.353*	*0.358*
	Right caudate	*15*	*15*	*3*	*3.01*	*0.846*	*0.648*
	Left putamen	-27	-3	-9	2.96	0.522	0.696
Routine>Search	no significant effect						
Main effect: hand							
Right>Left Routine	*Right caudate*	*24*	*24*	*3*	*3.32*	*0.846*	*0.361*
Right>Left Search	Left caudate	-9	12	0	2.76	0.724	0.844
Left>Right Routine	no effect						
Left>Right Search	*Right Putamen*	*30*	*0*	*9*	*3.14*	*0.653*	*0.523*
	Left Puta/pallidum	*-21*	*9*	*3*	*3.14*	*0.465*	*0.528*
	Right caudate	12	18	6	2.86	0.798	0.779
Main effect: task							
Routine>Search Right	*Right caudate*	*6*	*12*	*9*	*3.14*	*0.367*	*0.524*
Routine>Search Left	Left ventr striatum	-3	12	-3	3.29	0.447	0.392
Search>Routine Right	*R put externe bas?? (et très post.)*	*36*	*-15*	*-9*	*3.93*	*0.367*	*0.063*
Search>Routine Left	*Right caudate*	*15*	*15*	*6*	*3.63*	*0.483*	*0.162*
	Left ventrstriate/put ext	*-27*	*0*	*-9*	*3.16*	*0.228*	*0.501*
Interactions							
Search>Routine Right hand>Left hand	*Left caudate*	*-9*	*12*	*0*	*2.99*	*0.543*	*0.663*
Search>Routine Left hand>Right hand	*Right caudate*	*12*	*18*	*9*	*3.49*	*0.219*	*0.238*
	Right putamen	30	0	6	3.03	0.522	0.632

L'analyse des effets de la libération de dopamine séparément selon la main utilisée par les volontaires a permis de préciser ces résultats. Dans la recherche comparée au repos ou à la routine, les effets observés s'avéraient plus importants pour le groupe ayant employé la main gauche que pour celui ayant employé la main droite -au contraire de nos observations dans l'analyse des 90 minutes (cf. figure III.13). Globalement, dans ces deux groupes, une libération de dopamine était observée dans le noyau caudé controlatéral à la main utilisée lors de la recherche comparée au repos (effet observé au seuil statistique p(voxel)<0.001 non corrigé) et, dans une moindre mesure, comparée à la routine (tendance pour le groupe *main droite* (Z=2.72), et effet significatif au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé pour le groupe *main gauche*).

S'y ajoutaient le striatum ventral/putamen ipsilatéral dans le cas de la main droite, et bilatéral dans le cas de la main gauche (table III.5). L'effet observé bilatéralement au sein du noyau caudé dans l'analyse globale des 20 sujets correspondrait ainsi à la réunion d'effets controlatéraux chez chacun des groupes.

Dans la routine en revanche, les effets observés pour le groupe *main droite* étaient plus importants que ceux observés pour le groupe *main gauche* ; ils intéressaient principalement le putamen ipsilatéral ainsi que le striatum ventral et le noyau caudé gauches (donc controlatéral ou ipsilatéral selon le groupe considéré). Ces effets étant comparables mais significatifs pour le groupe *main droite* uniquement, la contribution de ce groupe expliquerait davantage les données observées dans l'analyse globale (dans le cas du putamen en particulier, seul le côté droit était intéressé par la libération de dopamine en routine dans l'analyse des 20 sujets).

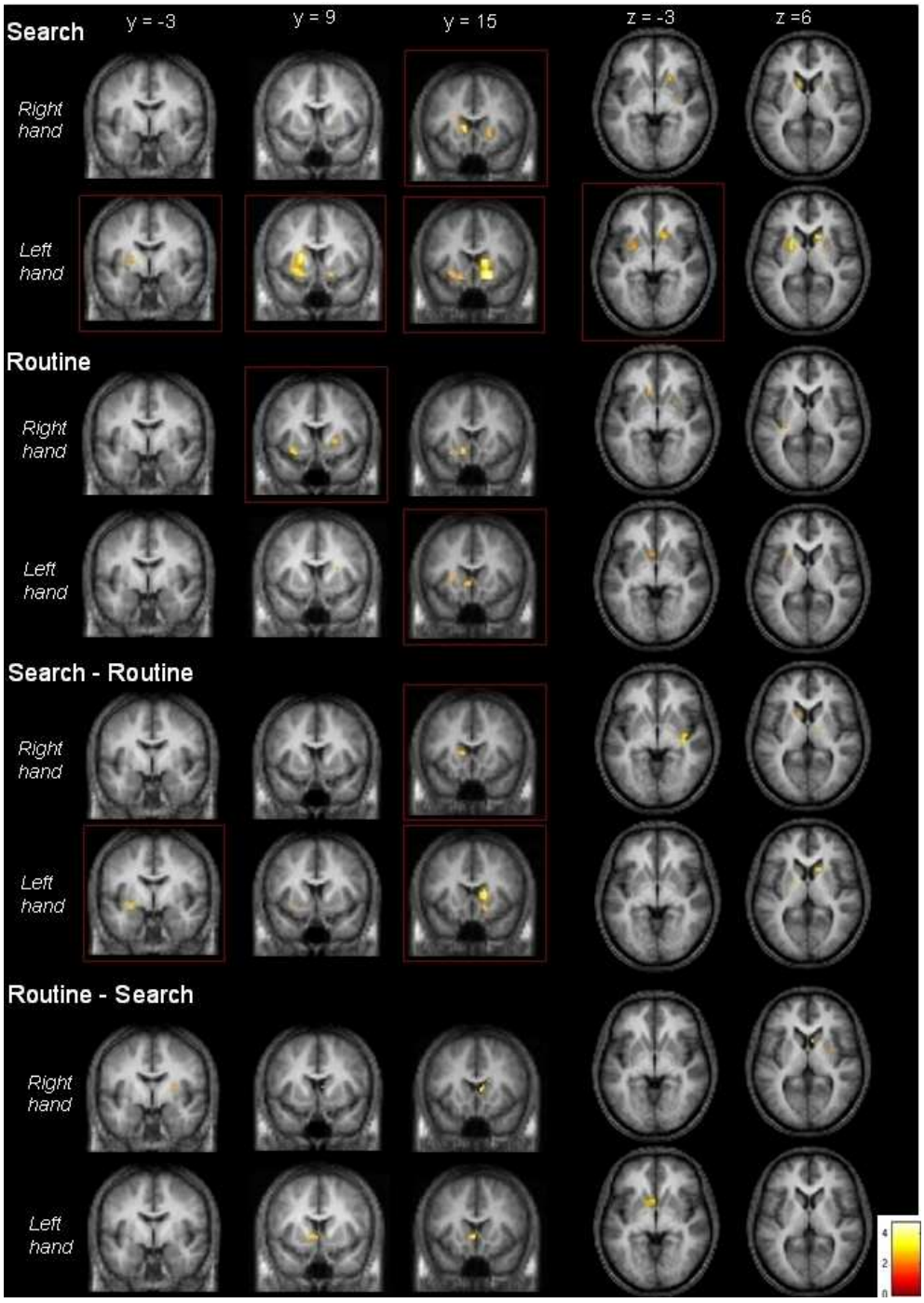


Figure III.13. Résultats obtenus en TEP : effets de la libération de dopamine observés dans l'analyse des 60 minutes avec la méthode de Pappata *et al.* (2002), dans les deux groupes séparés. Les effets représentés correspondent au seuil p(voxel)<0.001 non corrigé, sans correction par la taille du cluster (cf. table III.5).

Table III.5. Effets de la libération de dopamine: analyse des 60 minutes de l'étude en simple examen dans les deux groupes séparés. Les 60 premières minutes des examens des 20 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) séparément pour les groupes ayant utilisé la main droite et la main gauche pour réaliser la tâche (Résultats obtenus à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé).

Task	Region	MNI space x	y	z	Z score	cluster p	voxel p
	Group Right hand						
Routine	*Left ventral striatum /putamen*	*-27*	*12*	*-15*	*3.41*	*0.653*	*0.294*
	Right putamen	*24*	*6*	*0*	*3.32*	*0.564*	*0.365*
	Left ventral striatum/accumbens	*-9*	*18*	*-9*	*2.98*	*0.448*	*0.678*
Search	*Thalamus*	*12*	*-9*	*15*	*3.20*	*0.677*	*0.473*
	Left caudate	*-12*	*15*	*6*	*3.13*	*0.63*	*0.538*
	Right ventral striatum/caudate/putamen/i.c.	21	18	-3	2.78	0.465	0.836
Search>Routine	*Posterior insula*	*36*	*-18*	*-9*	*4.08*	*0.339*	*0.038*
	Right pallidum	15	-6	6	2.86	0.913	0.779
	Left caudate	-12	15	6	2.72	0.822	0.872
Routine>Search	*Right caudate*	*6*	*12*	*9*	*3.23*	*0.367*	*0.446*
	Group Left hand						
Task	**Region**	**MNI space** x	y	z	**Z score**	cluster p	voxel p
Routine	Right caudate (border of the mask)	27	12	18	2.59	0.912	0.93
	Left ventral striatum/caudate	-6	15	-3	2.55	0.773	0.949
	Left putamen	-24	15	6	2.51	0.821	0.957
Search	**Right putamen/ventral striatum**	**18**	**15**	**-12**	**4.66**	**0.023**	**0.004**
	Right caudate (same cluster)	**15**	**15**	**6**	**3.64**		**0.156**
	Left putamen	**-21**	**9**	**9**	**3.94**	**0.004**	**0.061**
	Left putamen/ventral striatum (same cluster)	**-24**	**6**	**-9**	**3.24**		**0.426**
	(Right putamen)	27	3	3	2.49	0.891	0.962
Search>Routine	*Right caudate*	*15*	*15*	*6*	*3.51*	*0.524*	*0.227*
	Right ventral striatum	*18*	*18*	*-15*	*3.00*	*0.749*	*0.655*
	Left putamen/ventral striatum	-27	0	-9	2.94	0.37	0.709
	Left putamen (same cluster)	-21	0	6	2.51	0.956	
Routine>Search	*Left ventral striatum/caudate*	*-3*	*12*	*-3*	*3.19*	*0.524*	*0.478*

Effets du débit sanguin cérébral

L'analyse des 60 minutes montrait également des effets du **débit sanguin cérébral**, illustrés figure III.14 et rapportés dans la table III.6.

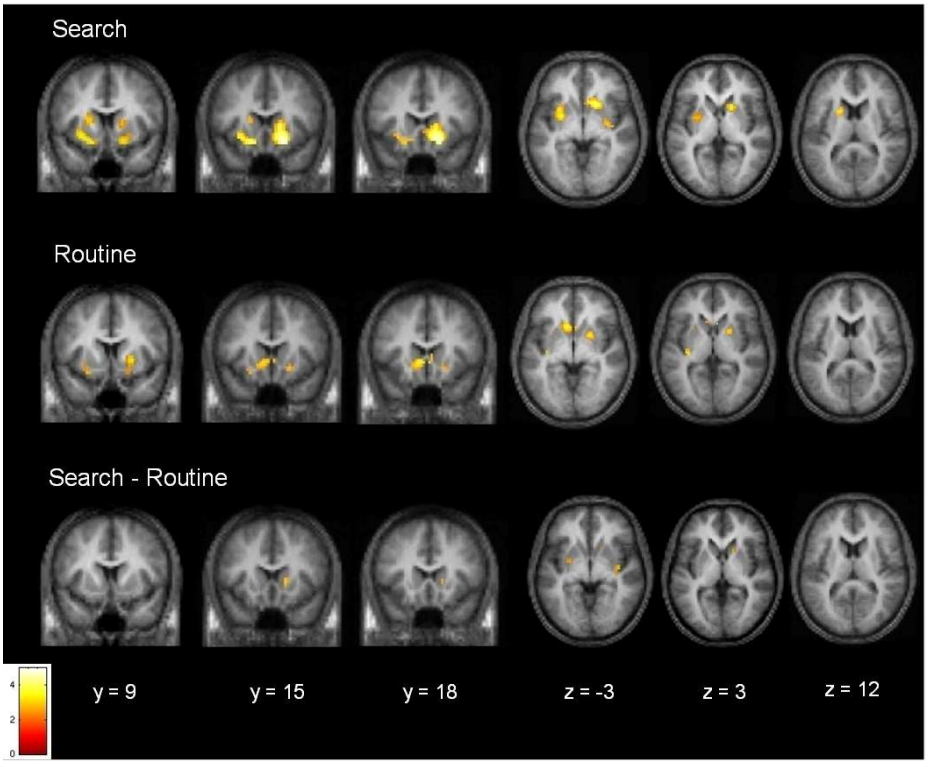


Figure III.14. Résultats obtenus en TEP : effets de l'augmentation du débit sanguin cérébral observés dans l'analyse des 60 minutes avec la méthode de Pappata et al. (2002). Comme précédemment, le seuil employé est p(voxel)<0.001 non corrigé, sans correction par l'extension du cluster ; cependant, les effets induits bilatéralement par la recherche au sein du striatum ventral sont significatifs à p(cluster)<0.05 corrigé) (cf. table III.6)).

Les effets de la routine comparée au repos sur l'augmentation du débit sanguin cérébral n'étaient pas statistiquement significatifs, mais une tendance était observée à p(voxel)<0.001 non corrigé au niveau du cluster, principalement dans le striatum ventral bilatéral, s'étendant au noyau caudé gauche et au putamen droit.

L'activité de recherche, comparée au repos, entraînait une augmentation statistiquement significative du débit sanguin cérébral, relativement étendue, bilatéralement dans le striatum ventral et le noyau caudé, s'étendant au putamen (surtout du côté gauche).

Enfin, une tendance à l'effet de la recherche comparée à la routine sur l'augmentation du débit sanguin cérébral était observée dans le putamen postérieur, bilatéralement, ainsi que dans le

noyau caudé droit (ce dernier pic étant identique à celui observé dans la recherche comparée au repos).

Table III.6. Effets du débit sanguin cérébral: analyse des 60 minutes de l'étude en simple examen. Les 60 premières minutes des examens des 20 sujets ont été analysées avec la méthode de Pappata *et al*. (2002) (Résultats obtenus à p(voxel)<0.01 non corrigé ; en gras : p(voxel)<0.05 corrigé, ou p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé ; en italique : p(voxel)<0.001 non corrigé).

Task	Region	MNI space			Z score	cluster p (p corrected)	voxel p (p corrected)
		x	y	z			
Routine	*Left caudate/ventral striatum*	*-9*	*18*	*-3*	*3.44*	*0.123*	*0.276*
	Right Putamen/ventral striatum	*24*	*9*	*0*	*3.40*	*0.059*	*0.299*
	Left ventral striatum	*-27*	*12*	*-15*	*3.18*	*0.563*	*0.487*
	Left posterior putamen (border of the mask)	*-33*	*-24*	*6*	*3.18*	*0.607*	*0.212*
	Right caudate (border of the mask)	*3*	*18*	*-3*	*3.00*	*0.869*	*0.655*
Search	**Right Ventral Striatum**	**21**	**15**	**-12**	**4.99**	**0.001**	**0.001**
	Right Caud/put (same cluster)	**15**	**15**	**3**	**3.97**		**0.005**
	Left Ventr striatum	**-15**	**12**	**-15**	**4.06**	**0.001**	**0.039**
	Left caudate (same cluster)	**-18**	**12**	**12**	**3.99**		**0.355**
	(idem) / Left ventral striatum (same cluster)	**-27**	**12**	**-9**	**3.95**		**0.058**
	Left ventral striatum/putamen (same cluster)	-27	0	-6	3.68		0.147
	Right posterior putamen	*30*	*-6*	*-6*	*3.00*	*0.522*	*0.657*
Search>Routine	*Right posterior putamen*	*36*	*-15*	*-9*	*3.43*	*0.465*	*0.277*
	Left posterior putamen	*-27*	*-3*	*-9*	*3.18*	*0.397*	*0.487*
	Right caudate	*15*	*15*	*3*	*2.99*	*0.822*	*0.663*

Synthèse des résultats de l'étude en simple examen

Notre synthèse portera dans un premier temps sur les effets de la libération de dopamine observés sur le signal TEP dans les analyses regroupant les données de tous les volontaires. Par souci de synthèse, les résultats discutés ci-dessous correspondent d'abord aux effets significatifs (p(voxel)<0.001 et p(cluster)<0.05 corrigé), ensuite aux effets observés au seuil p(voxel)<0.001, sans correction par l'extension du cluster (évoqués en tant que tendances afin de tenter de mieux comprendre les résultats).

Effets de la libération de dopamine

Analyses globales (20 sujets)

Les effets observés dans l'analyse globale des 90 minutes intéressaient le striatum ventral et le putamen, mais pas le noyau caudé. Le seul effet significatif concernait la condition de recherche comparée à la routine : celle-ci entraînait une libération de dopamine endogène au sein du striatum ventral/putamen gauche ; une tendance était mesurée également du côté droit. Durant la routine, une tendance à un effet de la libération de dopamine était mesurée dans le putamen gauche – effet plus dorsal que celui observé dans la recherche. La libération de dopamine semblait plus importante dans la recherche que dans la routine, comme dans toutes les analyses ultérieures : le contraste des deux conditions soulignait une tendance au sein du striatum ventral/putamen gauche (région déjà observée dans la recherche comparée au repos). Plus généralement, les effets et tendances mesurés étaient plus ventraux dans la recherche que dans la routine. Enfin, toutes conditions confondues, les effets étaient plus importants du côté gauche du striatum que du côté droit.

La comparaison des groupes *main droite* et *main gauche*, ainsi que les interactions entre main utilisée et effet de la tâche dans l'analyse globale suggéraient en outre que le réseau striatal mis en jeu dans la tâche de recherche dépendait de la main utilisée.

Les effets mesurés dans l'analyse des 60 premières minutes des cinétiques du 11C-raclopride étaient globalement plus étendus et plus significatifs sur le plan statistique que ceux mesurés dans l'analyse des 90 minutes. Toutefois, les résultats obtenus avec l'une et l'autre concordaient sur le plan topographique.

Cette analyse révélait un effet significatif bilatéral de la libération de dopamine dans le striatum ventral/putamen (surtout gauche) et dans le noyau caudé droit (une tendance étant observée

à gauche également) durant la période de recherche. Les effets mesurés durant la routine étaient en revanche moins importants, et non significatifs, intéressant le striatum ventral/caudé et le putamen gauches. La comparaison de la recherche à la routine soulignait une tendance à un effet de la libération de dopamine endogène principalement dans le noyau caudé droit (de même qu'en recherche vs repos), mais aussi dans le striatum ventral/putamen gauche (cette tendance étant similaire à celle observée dans l'analyse des 90 minutes.

Ainsi, à la différence de l'analyse menée sur les 90 minutes, celle des 60 minutes permettait de détecter un effet de la libération de dopamine au sein du noyau caudé, s'ajoutant aux effets mesurés dans le striatum ventral ; en particulier, la recherche comparée au repos (effet statistiquement significatif) ou à la routine (tendance) entraînait une libération de dopamine dans le noyau caudé droit (et une tendance dans le caudé gauche dans la recherche comparée au repos).

Les tendances mesurées dans la routine dans l'analyse des 60 minutes étaient plus surprenantes, intéressant le striatum ventral/le noyau caudé gauches. Pour cette tâche, la comparaison avec les résultats obtenus dans l'analyse des 90 minutes s'avère ainsi plus complexe ; l'effet (également non significatif) observé dans l'analyse des 90 minutes intéressait en effet une partie plus dorsale du striatum, située dans le putamen. Les effets induits par la tâche de routine sur le signal TEP variaient donc davantage entre les deux analyses (c'est-à-dire, des 90 et des 60 minutes) que ceux induits par la recherche. Cette variabilité pourrait s'expliquer par la moindre libération de dopamine endogène durant la routine, induisant des effets plus faibles et, partant, plus sensibles à la méthode d'analyse employée (rappelons que dans l'analyse des 60 minutes, seulement un examen sur deux était pris en compte).

De plus, la variabilité entre volontaires pourrait paradoxalement être autant voire plus importante dans l'exécution de cette tâche routinière que dans la réalisation de la tâche de recherche, dans la mesure où les ceux-ci étaient bien entraînés ; la routine a pu devenir, pour certains, un moment plus fastidieux que la recherche de séquences motrices (certaines études suggèrent une relation entre le stress et la libération la dopamine, voir la discussion).

En résumé, les résultats obtenus dans l'expérience en simple examen arguent en faveur d'un rôle du striatum ventral (d'après les analyses des 90 et des 60 minutes) et du noyau caudé (d'après l'analyse des 60 minutes) dans la recherche, principalement du côté gauche ; ces effets deviennent des tendances lorsque la recherche est comparée a routine (et donc au-delà des effets moteurs). Ces résultats ne sont pas suffisamment importants sur le plan statistique, mais sont en accord avec nos prédictions. Ils arguent en effet en faveur d'un rôle de la dopamine libérée au sein du striatum ventral dans l'apprentissage guidé par la récompense. Une telle fonction a été suggérée par des

travaux réalisés chez l'animal (Hollerman et Schultz, 1998), mais aucune étude à notre connaissance n'a encore montré un tel effet de l'apprentissage chez l'homme.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux que nous avons obtenus dans l'expérience menée en IRMf, présentée ci-dessus (voir figure III.15 ci-dessous). Dans la tâche de recherche, nous mesurions en effet en IRMf une augmentation du débit sanguin à travers tout le striatum, bilatéralement. Ces effets observés en IRMf recouvrent partiellement les effets de la libération de dopamine mesurés en TEP, ces derniers étant globalement plus ventraux et postérieurs que les effets BOLD. Le rapprochement des données d'IRMf et de TEP en simple examen souligne ainsi la complexité de la relation entre, d'une part, la libération et la fixation de la dopamine aux récepteurs D_2/D_3 et, d'autre part, le métabolisme neuronal reflété par l'effet BOLD. La dopamine est considérée avant tout comme un neuromodulateur ; elle influencerait davantage le basculement de l'activation entre les réseaux de neurones cibles du striatum que leur niveau global d'activation (Horvitz, 2002). Cet effet pourrait être induit par la diminution sélective de l'excitabilité des neurones de projection (neurones épineux moyens) et/ou par l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau dendritique (Nicola *et al.*, 2000 ; Bamford *et al.*, 2004). Un tel effet de la dopamine, induit sur des populations de neurones probablement très proches voire mélangées, ne se traduirait donc par nécessairement par une augmentation spécifique de l'activation des régions cibles à l'échelle spatiale de l'IRMf.

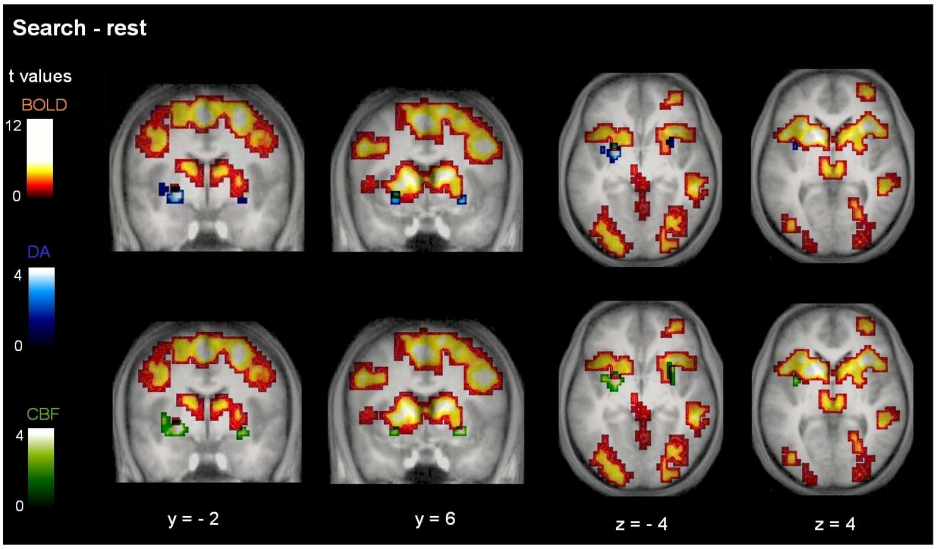


Figure III.15. Comparaison des effets du débit sanguin cérébral mesurés en TEP avec la méthode de Pappata et al. (2002) et des effets BOLD mesurés dans l'étude que nous avons menée en IRMf, dans la condition de recherche vs repos. Les effets observés en TEP correspondent aux seuils employés dans les figures précédentes (analyse des 90 minutes); les effets en IRMf étaient considérés significatifs à p(voxel)<0.001 non corrigé et p(cluster)<0.05 corrigé.

Dans une moindre mesure puisqu'il ne s'agit que de tendances, les résultats de cette première expérience en TEP suggèrent également une libération de dopamine endogène au sein du putamen gauche (analyses des 90 et des 60 minutes) au cours de la tâche de routine, ainsi que dans le striatum ventral et le noyau caudé gauches (analyse des 60 minutes). Les tendances observées au sein du putamen sont en accord avec un rôle moteur de cette région, souligné par de nombreuses études de l'activation cérébrale chez l'homme (débit sanguin étudié en TEP, et via l'effet BOLD en IRMf) (Playford *et al.*, 1992; Jueptner *et al.*, 1997; Maillard *et al.*, 2000) et de la libération de dopamine endogène (Ouchi *et al.*, 2002; Badgaiyan *et al.*, 2003; Goerendt *et al.*, 2003). Elles concordent également avec les résultats que nous avons obtenus en IRMf. La condition de routine comparée au repos entraînait en effet une augmentation focale de l'effet BOLD au sein du putamen gauche, qui recouvre à moitié l'effet de la libération de dopamine observé en TEP. Le rôle du noyau caudé dans la motricité a également été souligné par des études en IRMf (Gordon *et al.*, 1998; Lehericy *et al.*, 2006), et par des études en TEP de la libération de dopamine endogène (Badgaiyan *et al.*, 2003; Goerendt *et al.*, 2003). Un effet motivationnel a pu également intervenir dans les tendances mesurées au cours de la tâche de routine, et en particulier au sein du striatum ventral, dans la mesure où les volontaires devaient maintenir leur performance régulière afin d'obtenir la quantité de récompense normalement attendue au cours de cette condition (les feed-backs, certes totalement prédits, correspondaient à des points inclus dans le score total des sujets et dont dépendait leur récompense).

Analyses des groupes *main droite* et *main gauche* séparés (10 sujets)

La complexité de notre paradigme expérimental explique probablement en grande partie celle de nos résultats. Nous avons comparé deux tâches qui induisaient certes une activité motrice similaire, mais des états attentionnels et motivationnels qualitativement différents. Ces tâches ont été réalisées par des volontaires droitiers avec la main droite ou la main gauche ; le contrôle de l'action ainsi mis en jeu pourrait s'automatiser via des réseaux cérébraux distincts (ce qui pourrait expliquer la variabilité des résultats obtenus dans la tâche de routine d'une méthode d'analyse à l'autre).

L'examen séparé des données des groupes ayant utilisé la main droite et la main gauche a permis de mieux comprendre les résultats des analyses des 20 sujets réunis. Nous avons ainsi constaté que les effets de la libération de dopamine observés dans l'analyse des 90 minutes

correspondaient davantage à des effets controlatéraux à la main utilisée qu'à des effets ipsilatéraux, en particulier dans la condition de recherche (comparée au repos ou à la routine). De plus, une tendance à des effets de cette tâche était mesurée dans le noyau caudé de l'un des groupes (controlatéral, groupe *main gauche*) -effets qu'on ne retrouvait pas dans l'analyse globale des 90 minutes (c'est-à-dire, réunissant tous les sujets), mais que les analyses des 60 minutes (globale et dans les groupes *main droite* (tendance)-*main gauches* (effet significatif) séparés) soulignait.

Enfin, l'effet induit par la tâche de routine au sein du putamen était plus important dans le groupe *main droite* (effet significatif) que dans l'analyse globale (tendance) dans l'analyse des 90 minutes. La latéralisation de cet effet au sein du putamen variait entre les analyses des 90 et des 60 minutes.

La condition de routine entraînait en outre une libération de dopamine dans le striatum ventral/le noyau caudé ipsilatéral (groupe *main droite*, effet significatif dans les 90 minutes) et contralatéral (même groupe, tendance dans les analyses 90 et 60 minutes).

Ainsi, les tâches de recherche de séquence et de répétition routinière induisaient toutes deux une libération de dopamine au sein du striatum ventral ; ces effets relativement peu latéralisés contrastaient avec ceux induits au sein du noyau caudé controlatéral durant la recherche. Ces données concordent avec le rôle du système dopaminergique méso-cortico-limbique dans l'apprentissage et la récompense. Nos résultats vont en outre dans le sens d'une libération de dopamine endogène dans le putamen lors du bloc de routine, en accord avec le rôle du système dopaminergique nigro-striatal dans le contrôle moteur.

Les résultats obtenus en IRMf dans la condition de recherche comparée au repos montrent un effet bilatéral similaire au niveau striatal dans les groupes ayant utilisé la main droite et la main gauche – l'utilisation de la main gauche donnant lieu à des effets un peu plus étendus. Dans la condition de routine comparée au repos, l'effet intéressant le putamen et une partie du noyau caudé était situé du côté gauche, quelle que soit la main utilisée par les volontaires pour réaliser la tâche. L'activation du striatum durant la routine intéressait ainsi des régions ipsi ou controlatérales, selon la main employée. Ces observations résonnent avec la variabilité des effets mesurés en TEP au cours de la routine, et suggèrent que l'implication du striatum dans le contrôle moteur est plus complexe que ne pourrait le suggérer une simple organisation somatotopique de ses représentations (Maillard *et al.*, 2000 ; cette complexité des effets moteurs est illustrée notamment par Lehericy *et al.*, 2006). La prise en compte de deux groupes utilisant la main gauche ou la main droite explique probablement en partie la complexité de nos résultats et leur faible significativité statistique.

Effets du débit sanguin cérébral

Pour toutes les analyses et conditions, les effets du débit sanguin cérébral mesurés en TEP se superposent (et dépassent en étendue) les effets de la libération de dopamine endogène ; en d'autres termes, on ne mesure l'effet de l'un des paramètres que dans les régions où l'effet de l'autre est également détecté.

Cette co-localisation peut s'expliquer par le fait que l'effet du débit sanguin est mesuré ici indirectement, *via* ses effets sur la fixation du ^{11}C-raclopride aux récepteurs dopaminergiques D_2/D_3, elle-même influencée par la libération de dopamine endogène. Sur le plan fonctionnel, il est vraisemblable que la libération de dopamine induise des modifications du débit sanguin cérébral régional *via* la modulation du métabolisme des réseaux de neurones cibles. La prise en compte dans notre modèle de tels effets visait à écarter ce facteur pour mieux cerner les effets propres à la libération de dopamine.

La topographie de l'augmentation du débit sanguin cérébral au niveau striatal nous est indiquée de manière plus détaillée, et en relation avec les autres éléments du réseau cérébral engagé dans la résolution de la tâche de recherche de séquence motrice, grâce à l'étude que nous avons menée parallèlement en IRMf. De même que pour les effets de la libération de dopamine endogène (voir ci-dessus), les effets du débit sanguin cérébral mesurés dans notre paradigme TEP se superposaient partiellement aux effets obtenus en IRMf (cf. figure II.14). Les activations mesurées en IRMf étaient plus étendues et globalement plus dorsales que les effets mesurés en TEP. Notons qu'à des seuils statistiques inférieurs, les activations observées en IRMf s'étendaient en grande partie aux régions observées dans les études TEP.

Outre d'éventuels effets liés à un recalage imparfait d'images obtenues avec des méthodologies distinctes, les différences topographiques observées entre les deux approches pourraient s'expliquer de deux manières différentes. Sur le plan méthodologique, il est possible que l'évaluation des effets mesurés en TEP ait été biaisée par une mauvaise estimation de certains paramètres du modèle compartimental associé à la dopamine, en particulier les constantes de transfert entre le plasma sanguin et le cerveau, k_1 et k_2. Cependant, au moment de construire le modèle, différentes valeurs du rapport k_1/k_2 avaient été considérées (voir méthodes) ; elles ne changeaient pas la forme et l'amplitude globales de l'effet du débit sanguin cérébral sur le signal TEP (Meriaux, 2002).

Les différences topographiques entre les effets mesurés en IRMf et en TEP peuvent également s'expliquer par des différences de distribution des récepteurs dopaminergiques à travers le striatum. En effet, la TEP ne pouvait détecter des changements du débit sanguin cérébral que dans les régions striatales où le ^{11}C-raclopride s'était le plus fixé, soit dans les régions les plus

riches en récepteurs de type D_2/D_3. Il est donc possible que le débit sanguin cérébral mesuré en IRMf *via* l'effet BOLD ait augmenté au sein de régions striatales qui intéressaient relativement peu les effets mesurés en TEP. Ces différences soulignent ainsi l'intérêt et la complémentarité des deux méthodes d'imagerie cérébrale.

Conclusions de l'étude TEP en simple examen

Les résultats obtenus dans l'expérience en simple examen arguent en faveur d'une libération de dopamine endogène bilatérale au sein du striatum ventral et du noyau caudé, s'étendant à une partie du putamen, dans la recherche de séquence motrice guidée par la récompense comparée au repos. Au cours de la répétition routinière d'une séquence motrice, des tendances sont observées au sein du putamen gauche. Ces effets sont en accord avec l'hypothèse d'un rôle de la dopamine libérée dans le striatum ventral au cours de l'apprentissage guidé par la récompense chez l'homme. Ils ne sont cependant pas suffisamment importants sur le plan statistique pour écarter la possibilité d'autres effets, notamment moteurs. La comparaison directe des effets de la recherche aux effets de la répétition routinière ne donne en effet pas lieu à des effets significatifs de la libération de dopamine endogène. Afin de valider ces résultats et d'évaluer la sensibilité de notre méthode, nous avons mis en place un protocole de TEP plus classique, employant deux examens par sujet.

Expérience 2 : étude en double examen

Objectifs

Les résultats de notre étude en simple examen décrite ci-dessus se sont révélés complexes, et relativement insuffisants sur le plan statistique. Afin de tenter de les valider, et de mieux comprendre l'engagement du système dopaminergique dans la tâche de recherche de séquence motrice, nous avons étudié cette dernière dans le cadre d'un paradigme TEP classique, comportant deux examens. Une telle approche permettant de calculer le *binding potential* (BP) est en effet la méthode actuellement la plus employée dans les études de la libération de dopamine *in vivo* chez l'homme. Elle présenterait en particulier l'avantage d'être insensible aux variations du débit sanguin cérébral (voir notre description des méthodes en TEP ci-dessus).

Rappelons que le BP constitue un indice de l'occupation des récepteurs d'intérêt (en l'occurrence, les récepteurs dopaminergiques D_2/D_3) par le radioligand (le raclopride), mesuré au cours d'un examen. L'augmentation de la libération de dopamine au sein d'une région cérébrale entraînerait la diminution du nombre de récepteurs disponibles pour la fixation du radioligand, se traduisant par la diminution du BP.

Le BP est proportionnel au nombre total de récepteurs présents dans le tissu considéré, ainsi qu'à une valeur constante caractérisant l'affinité du radioligand pour ce récepteur. Il est estimé en utilisant un modèle compartimental qui décrit le comportement du radioligand dans le cerveau (tel que le modèle à trois compartiments décrit au début de cette section TEP). Le modèle mathématique correspondant est ajusté aux courbes activité-temps extraites dans une région d'intérêt ou bien au niveau de chaque voxel. On peut ainsi dériver plusieurs paramètres caractérisant l'interaction ligand-récepteur et calculer le BP pour chaque condition expérimentale (c'est-à-dire, chaque examen TEP).

Outre le paradigme en double examen, cette deuxième expérience menée en TEP différait également de la première par la durée de stimulation cognitive. Nous avons en effet allongé celle-ci à 60 minutes, dans le but de maximiser la libération de dopamine chez les sujets tout au long de l'examen. Une telle durée de stimulation a été employée dans plusieurs études antérieures, chez le sujet sain comme chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Koepp *et al.*, 1998 ; Ouchi *et al.*, 2002 ; Goerendt *et al.*, 2003). Notre paradigme a également été simplifié, dans la mesure où l'ensemble des volontaires a effectué la tâche avec la main droite.

Nous avons appliqué aux données TEP en double examen le modèle proposé par Lammertsma et Hume en 1996 (Lammertsma et Hume, 1996 ; modèle employé par exemple également par Koepp *et al.*, 1998). Nous avons ainsi obtenu une carte volumique par condition (routine et recherche), pouvant être exploitées de deux manières. L'approche employée ici a consisté à extraire et moyenner les valeurs de BP dans des régions d'intérêt. Nous avons comparé les valeurs obtenues dans les deux conditions, et entre les régions striatales droite et gauche, et examiné l'existence d'éventuelles corrélations entre ces valeurs et les performances comportementales des sujets.
Cette méthode et les résultats obtenus sont décrits ci-dessous.

Notons qu'une deuxième méthode d'analyse des images de BP obtenues dans les conditions de recherche et de routine consiste à les comparer directement, voxel par voxel. Cette approche sera discutée à la fin de la thèse.

Matériel et méthodes

Sujets

Huit volontaires masculins, sains, droitiers, âgés de 22 à 23 ans (âge moyen 22.4 ± 0.5 an) ont participé à l'étude. De même que dans la première expérience, tous avaient donné leur consentement écrit à l'étude, qui était approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à des Recherches Biomédicales (Hôpital Bicêtre, Paris).

Paradigme expérimental

Les volontaires ont effectué deux examens, d'une durée de 80 minutes chacun.
Les tâches cognitives (recherche et routine) étaient identiques à celles utilisées dans la première expérience. Cependant, les durées de stimulations ont été augmentées à 60 minutes pour chaque bloc ; tous les volontaires ont réalisé la tâche avec la main droite.

Acquisition et traitement des images TEP

Pour chaque volontaire, deux fois 40 images dynamiques en trois dimensions ont été acquises avec une caméra ECAT Exact HR+ (Siemens Medical Systems, Germany). Les 20 premiers volumes ont été acquis pendant 1 minute, les 10 suivants pendant 2 minutes, et les 10 derniers pendant 4 minutes. Les caractéristiques de la caméra et les procédures de prétraitement des

images (réalignement, normalisation, et le cas échéant, lissage) étaient identiques à celles de la première expérience. Cinq minutes après le début de la tâche, le volontaire recevait une injection en bolus du traceur à raison de 7.6 mCi ±1.0, dont la radioactivité spécifique (RAS) valait 1309 mCi/μmol ± 637. L'ordre de passation des deux tâches était contrebalancé entre les sujets. De plus, les images anatomiques des volontaires étaient acquises en IRM à l'aide, selon le cas, d'un système 1.5 Tesla (Signa General Electric Medical Systems) ou 3 Tesla (Bruker, Allemagne).

Calcul des images de BP

Les courbes activité-temps ont été extraites des images TEP normalisées à l'aide de régions d'intérêt dessinées dans le putamen et le cervelet. La région d'intérêt dessinée dans le putamen avait été définie sur la moyenne des images anatomiques normalisées, en contrôlant son adéquation avec les images TEP (avec la moyenne sur toute la durée de l'acquisition des images TEP normalisées, pour chaque examen) (Anatomist, SHFJ-CEA,). La région d'intérêt du cervelet a également été contrôlée pour chaque examen en considérant les images TEP précoces, afin d'en exclure les principaux vaisseaux sanguins (avec la moyenne des images de la 2^{e} à la 8^{e} minute ; ces images correspondent en effet au moment où le radioligand est encore essentiellement localisé dans les vaisseaux sanguins, avant de pénétrer dans les tissus). Les régions d'intérêt du cervelet s'inscrivaient dans les plans z = - 27 à z = - 42 mm dans l'espace MNI. Les courbes activité-temps extraites du cervelet ont été ajustée en suivant la méthode proposée par Aston (Aston *et al.*, 2000) et implémentée par M.C. Grégoire et S. Mériaux (ajustement à une fonction gamma avec un critère des moindres carrés), afin de réduire le bruit présent dans les courbes de la région de référence.

Les courbes ainsi extraites et les images TEP ont ensuite permis de générer les cartes de BP, ainsi que du K_1 (constante de transfert du radioligand du sang vers le tissu d'intérêt) à l'aide du logiciel PMOD (PMOD Technologies Ltd, Adliswil, Switzerland), qui implémentait le modèle compartimental proposé par Lammertsma et Hume (Lammertsma et Hume, 1996; Gunn *et al.*, 1997). Ce modèle dérive le BP du rapport entre le volume de distribution (c'est-à-dire, la quantité de radioligand distribuée dans un compartiment à l'équilibre) du ligand dans chaque voxel d'intérêt par rapport à celui du cervelet. La valeur du BP ainsi obtenue est décrite par :

$$\mathrm{BP} = \frac{f_2 B_{max}}{K_D\left(1 + \sum_i \frac{F_i}{K_{D_i}}\right)}$$

où B_{max} est la concentration totale de site de fixation spécifiques, K_D la constante de dissociation du ligand (raclopride) à l'équilibre, f_2 est la fraction libre (non liée) du ligand dans le tissue, et F_i et K_{Di} sont la concentration et la constante de dissociation à l'équilibre du ligand endogène en compétition avec le ^{11}C-raclopride (la dopamine). Les changements du BP sont attribués à des changements de concentration de dopamine endogène (F_i).
Les valeurs des BP ont ensuite été extraites au sein de régions d'intérêt.

Régions d'intérêt sur les images de BP et analyses des valeurs

Les régions d'intérêt délimitaient dans chaque hémisphère cérébral le noyau caudé, le putamen et le striatum ventral. Elles ont été dessinées pour chaque sujet de la manière suivante. Dans un premier temps, le striatum entier était dessiné dans l'image moyenne des deux examens, après normalisation dans l'espace (cf. ci-dessus) et normalisation de l'intensité du signal par la dose injectée, *via* la sélection des voxels dont l'activité valait au moins 70% du maximum mesuré de chaque côté. L'outil de seuillage était implémenté dans Anatomist, SHFJ-CEA, Orsay, par l'équipe de J.F. Mangin (Riviere *et al.*, 2000). Puis le striatum était divisé en sous-parties, séparées les unes des autres par un plan (de l'épaisseur d'un voxel, soit 3 mm) ; le striatum ventral en particulier correspondait généralement aux deux plans les plus bas de la région striatale définie par seuillage. Les volumes des régions obtenues étaient (moyenne ± écart-type) 2366 ± 553 et 2281 ± 591 mm^3 pour le caudé droit et gauche, 4340 ± 786 et 4155 ± 823 mm^3 pour le putamen, et 1117 ± 378 et 925 ± 406 mm^3 pour le striatum ventral.

Les valeurs extraites de ces régions étaient ensuite soumises à des tests statistiques (ANOVA et paired t-tests) afin d'évaluer les effets de la tâche (recherche, routine) et de la latéralité (droite, gauche), et une éventuelle interaction entre les effets de ces facteurs, sur le BP mesuré au sein des noyaux striataux.

Nous avons en outre testé l'hypothèse d'une corrélation entre les valeurs de BP mesurées dans les différentes régions d'intérêt et les performances comportementales des 8 sujets (temps de réponse et taux d'erreurs moyens). Cette analyse a été menée à la fois dans la condition de routine et de recherche. L'analyse visuelle des courbes de corrélation ainsi obtenues nous a amené à tester l'hypothèse d'une corrélation négative entre ces variables comportementales et le BP dans certaines régions (corrélation qui suggérerait une augmentation de libération de dopamine avec les temps de réponse ou les taux d'erreurs). La significativité statistique des coefficients de corrélations (C.C.) était mesurée par la méthode du *bootstrap* : pour chaque jeu de paires de valeurs BP-temps de réponse ou BP- taux d'erreur, les données étaient mélangées aléatoirement, et le C.C. correspondant

aux nouvelles paires (aléatoires) était calculé, un grand nombre de fois (10 000). La distribution des coefficients de corrélation pour ces appariements aléatoires pouvait ainsi être estimée, permettant de calculer la probabilité d'obtenir un C.C. inférieur ou égal à celui effectivement observé dans nos données. Les corrélations étaient considérées statistiquement significatives à $p<0.05$. Notons que le petit nombre de mesures (8 points) employées pour réaliser les analyses de corrélation entre le BP et les variables comportementales pouvait empêcher d'éventuels relations entre ces mesures de franchir les seuils de significativité statistique.

Résultats

Données comportementales

Les taux d'erreurs étaient plus importants dans le bloc de recherche que dans celui de routine (7.6% *vs* 2.3% des essais, t-test apparié $T(1,7)=5.4$, $p<0.001$). Au sein du bloc de recherche, les taux d'erreurs ne variaient pas entre les périodes de recherche et de routine (8% vs 7.3% respectivement, $T(1,7)<1$, $p=0.4$). Les temps de réponse (TRs) des sujets étaient plus importants au cours du bloc de recherche qu'au cours du bloc de routine (341 ms *vs* 65 ms[*] respectivement, $T(1,7)=5.3$, $p<0.01$). Au sein du bloc de recherche, les volontaires répondaient plus lentement pendant les périodes de recherche que pendant les courtes périodes de routine (436 ms *vs* 280 ms respectivement, $T(1,7) = 8$, $p<0.001$). Les performances des sujets étaient ainsi très similaires à celles mesurées dans le paradigme TEP en simple examen. Les sujets étaient globalement plus rapides dans le présent paradigme, probablement du fait de l'allongement de la durée des blocs, permettant un meilleur entraînement.

Valeurs de BP dans les conditions de recherche et de routine

Les valeurs de BP observées dans les régions d'intérêt sont rapportées dans la table III.7, ci-dessous.

Table III.7. Valeurs du BP du 11C-raclopride mesurées dans les conditions de recherche et de routine. Les valeurs du BP ± l'écart-type (n=8) sont présentées pour les trois régions d'intérêt dans les deux conditions.

	Noyau caudé		Putamen		Striatum ventral	
Condition	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche
Recherche	3.06 ± 0.18	3.04 ± 0.14	3.42 ± 0.21	3.47 ± 0.26	2.94 ± 0.21	3.13 ± 0.19
Routine	3.03 ± 0.19	3.11 ± 0.18	3.43 ± 0.25	3.50 ± 0.27	2.89 ± 0.20	3.09 ± 0.16

[*] Les TRs durant le bloc de routine pouvaient être très bas, voire négatifs, dans la mesure où ils étaient calculés à partir de l'apparition du feed-back sur l'écran. Dans les situations routinières, les volontaires n'avaient pas besoin d'attendre l'apparition du feed-back pour initier leur réponse.

Pour aucune des régions considérées, nous n'avons observé de différence statistiquement significative entre les valeurs de BP des conditions de recherche et de routine (la valeur de la statistique T la plus élevée était obtenue pour le caudé gauche et correspondait à $p = 0.44$).

En revanche, un effet de la latéralité était observé au sein du striatum ventral : recherche et routine confondues, le BP mesuré du côté gauche était supérieur à celui mesuré du côté droit (3.11 ± 0.16 *vs* 2.91 ± 0.18, $p<0.05$). Une telle tendance était également observée dans le putamen (3.48 ± 0.23 vs 3.42 ± 0.21, $p=0.054$). Le noyau caudé en revanche ne montrait pas d'effet de la latéralité (3.07 ± 0.11 *vs* 3.04 ± 0.17, $p=0.38$).

Enfin, l'effet de la tâche sur le BP n'interagissait pas avec l'effet de la latéralité ou de la région ($F(1,1)$ et $F(1,2)<2$) ; en revanche il interagissait avec l'effet du groupe de sujets ($F(1,7)=12$, $p<0.001$). Autrement dit, l'effet de la tâche sur le BP variait davantage selon les sujets que selon la région considérée. Un tel résultat a motivé la prise en compte de variables comportementales, permettant de distinguer entre les sujets, dans nos analyses de BP.

Corrélations avec les performances comportementales

Les analyses de corrélations sont illustrées par les figures III.16-19 et résumées dans les tables III.8 ci-dessous. Nous avons observé une corrélation significative au sein du striatum ventral droit pendant la condition de recherche : l'augmentation des temps de réponse ou des taux d'erreurs correspondait à une diminution des BP, soit une augmentation de la libération de dopamine
($CC= -0.61$, $p<0.01$ et $CC= -0.65$, $p<0.05$ respectivement). Une tendance similaire existait au sein du striatum ventral gauche pour les temps de réponse ($CC= -0.50$, $p<0.10$). Aucune corrélation significative n'a été observée durant la condition de routine.

Tables III.8. Corrélations entre les valeurs du BP du 11C-raclopride et les performances comportementales des sujets. Pour toutes les tables : CC = coefficient de corrélation entre la valeur du BP et une variable comportementale (temps de réponse ou taux d'erreur), mesurées chez les 8 sujets ; p = la probabilité de l'hypothèse nulle (CC>0) mesurée par la méthode du bootstrap (voir Matériel et Méthodes) ; en rouge figurent les C.C. significatifs à p<0.05.

Routine

BP *vs* temps de réponse

	gauche	droite
Noyau caudé	CC = -0.15, p=0.38	CC = -0.21, p < 0.30
Putamen	CC = 0.09, p=0.50	CC = 0.07, p < 0.55
Striatum ventral	CC = -0.28, p=0.24	CC = -0.12, p < 0.38

BP *vs* taux d'erreurs

	gauche	droite
Noyau caudé	CC = -0.12, p: 0.41	CC = 0.28, p < 0.73
Putamen	CC = 0.11, p: 0.35	CC = -0.17, p < 0.27
Striatum ventral	CC = -0.04, p: 0.55	CC = -0.25, p < 0.36

Recherche

BP *vs* temps de réponse

	gauche	droite
Noyau caudé	CC = 0.02, p < 0.52	CC = -0.24, p < 0.27
Putamen	CC = -0.04, p < 0.45	CC = 0.04, p < 0.53
Striatum ventral	CC = -0.50, p:< 0.10	CC:-0.61, p < 0.05

BP *vs* taux d'erreurs

	gauche	droite
Noyau caudé	CC = -0.15, p < 0.36	CC:-0.38, p < 0.16
Putamen	CC = -0.18, p < 0.33	CC:-0.17, p < 0.32
Striatum ventral	CC = -0.43, p:< 0.14	CC:-0.68, p < 0.01

Figure III.16. Analyses de corrélation entre le BP du 11C-raclopride et les temps de réponse moyens des volontaires, mesurés dans la condition de recherche. Les valeurs du BP au sein du noyau caudé, du putamen et du striatum ventral droits et gauches sont représentées en ordonnée; TR : temps de réponse (ms) ; C.C.: coefficient de corrélation (les valeurs de C.C. sont reportées dans les tables III.8). Le graphique en bas à gauche illustre l'estimation de la valeur de p(hypothèse nulle C.C >0) par la méthode du bootstrap (voir méthodes ; les C.C. des paires BP-TR aléatoires sont représentés en abscisses). Le BP mesuré au sein du striatum ventral droit corrèle négativement avec le temps de réponse des sujets (p<0.05).

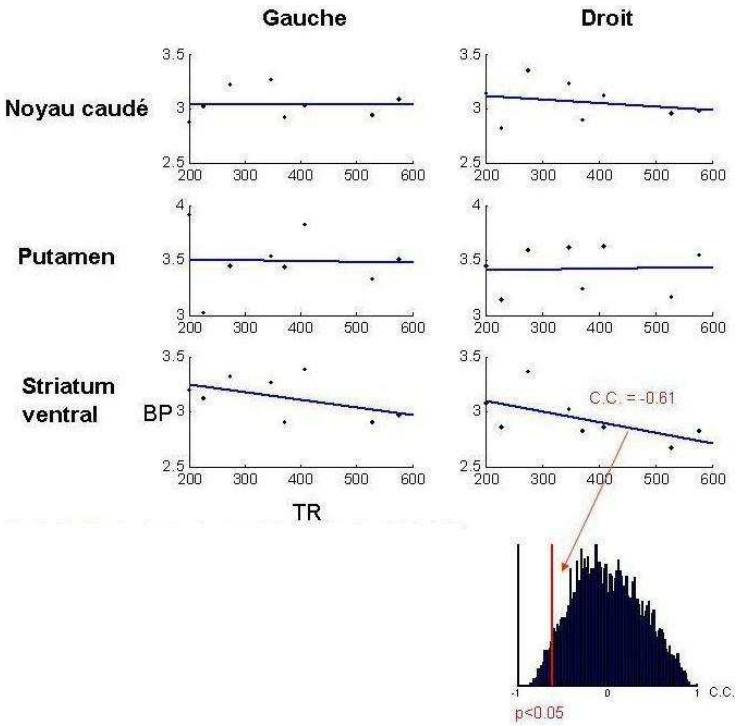


Figure III.17. Analyses de corrélation entre le BP du 11C-raclopride et les taux d'erreurs des volontaires, mesurés dans la condition de recherche. Les taux d'erreurs sont en % ; C.C.: coefficient de corrélation (voir valeurs dans les tables III.8). Le graphique en bas à gauche illustre l'estimation de la valeur de p(hypothèse nulle C.C >0) par la méthode du bootstrap (voir méthodes ; les C.C. des paires BP-TR aléatoires sont représentés en abscisses). La valeur du BP mesurée dans le striatum ventral droit corrèle négativement avec les taux d'erreurs (p<0.01).

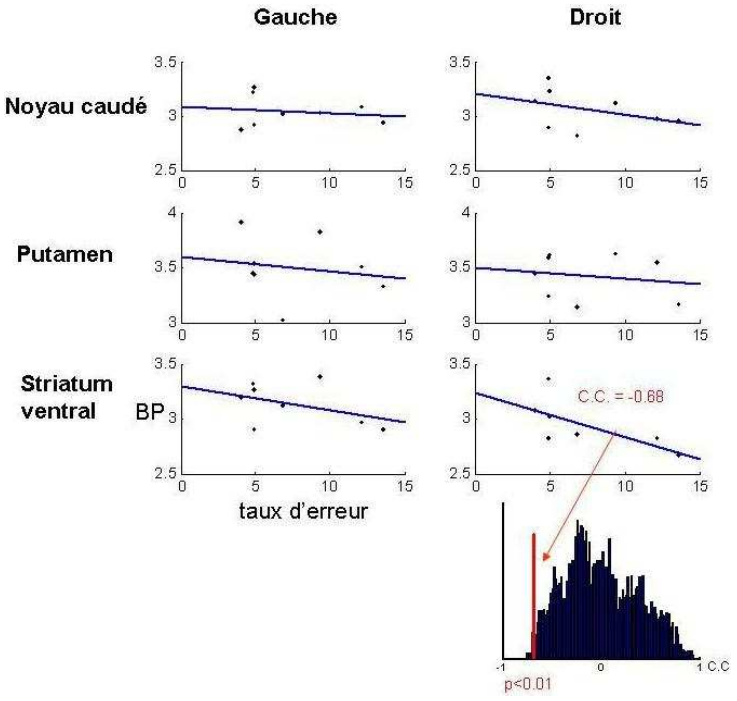


Figure III.18. Analyses de corrélation entre le BP du 11C-raclopride et les temps de réponse moyens des volontaires (en ms), mesurés dans la condition de routine (C.C.: coefficient de corrélation ; voir valeurs dans les tables III.8). Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée dans cette condition.

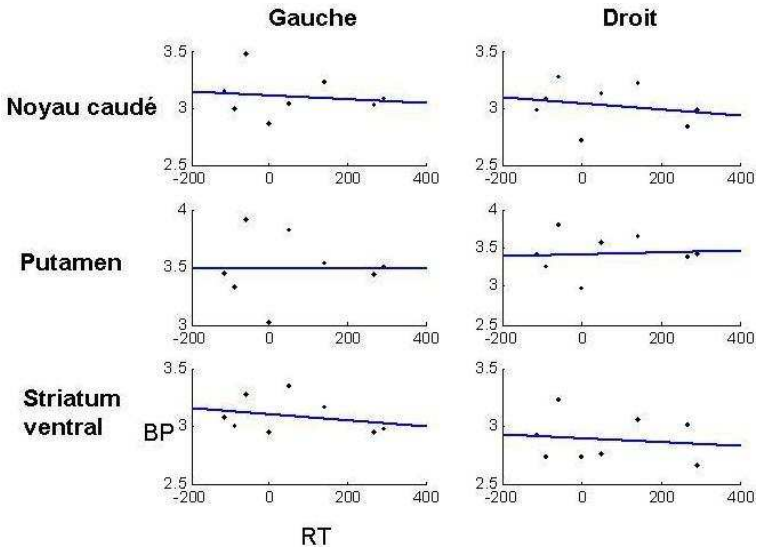
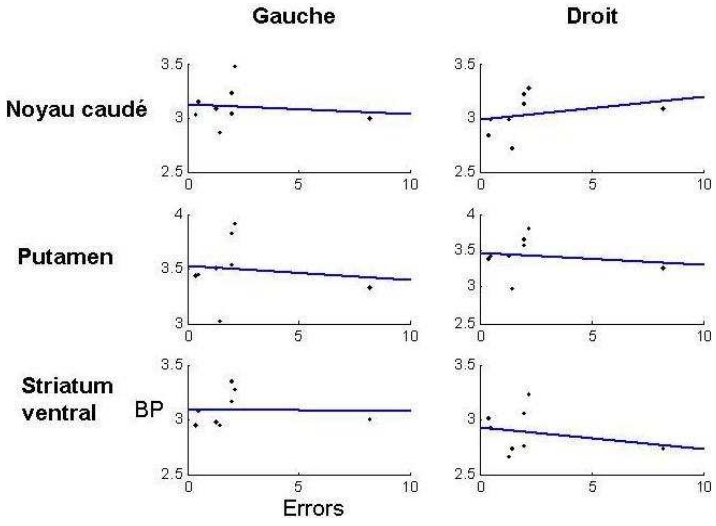


Figure III.19. Analyses de corrélation entre le BP du 11C-raclopride et les taux d'erreurs des volontaires, mesurés dans la condition de routine (C.C.: coefficient de corrélation ; voir valeurs dans les tables III.8). Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observée dans cette condition.



Conclusions de l'étude TEP en double examen

La comparaison directe entre les effets de la recherche et de la routine sur le BP n'a pas révélé d'effet de la tâche sur la libération de dopamine striatale dans cette étude TEP en double examen. En revanche, nos résultats suggèrent que la libération de dopamine endogène au sein du striatum ventral droit était plus importante chez les sujets ayant effectué davantage d'erreur, et ayant répondu plus lentement. Ces corrélations entre le niveau de dopamine endogène et la performance des volontaires caractérisaient la tâche de recherche. La dopamine libérée au sein du

striatum ventral chez l'homme serait ainsi impliquée spécifiquement dans le contrôle de la performance dans des situations d'apprentissage, nécessitant un effort cognitif d'adaptation aux variations des contingences sensorimotrices. Ces résultats pourraient refléter un rôle des projections dopaminergiques striatales dans le codage de certaines paramètres du feed-back tels que l'erreur de prédiction de la récompense (Schultz *et al.*, 1997) ou l'incertitude liée à l'occurrence des récompenses futures (Fiorillo *et al.*, 2003).

Comparaison des deux études réalisées en TEP

Effet de la tâche cognitive

Aucun des deux paradigmes TEP n'a permis de mettre en évidence des effets significatifs de la libération de dopamine endogène striatale au cours de la tâche de recherche lorsque celle-ci était comparée directement à la tâche de répétition routinière. Cette dernière entrainait cependant des effets moindres que la tâche de recherche : dans le paradigme en simple examen, les effets de la routine n'étaient pas significatifs comparés à ceux du repos (contrairement aux effets de la tâche de recherche) ; de même, dans notre deuxième étude, les corrélations significatives des valeurs du BP avec les valeurs comportementales individuelles intéressaient uniquement la période de recherche. Ces résultats sont en accord avec notre hypothèse d'une libération plus importante de dopamine dans les régions associatives et/ou limbiques du striatum durant la réalisation de la tâche de recherche de séquence motrice que durant la répétition routinière, même si nous attendions une différence plus importante entre ces deux conditions.

De plus, les effets mesurés dans le paradigme en simple examen intéressaient globalement les parties les plus ventrales du striatum, en accord avec les corrélations observées dans le paradigme en double examen. Les effets mesurés dans la première expérience s'étendaient cependant dorsalement dans le putamen, ainsi que, dans l'analyse des 60 premières minutes, dans le noyau caudé.

Effet global de la latéralité de la main utilisée

Les valeurs de BP mesurées dans la deuxième étude étaient globalement supérieures dans le striatum ventral gauche comparé au striatum ventral droit, suggérant une libération plus importante de dopamine endogène dans le striatum ventral ipsilatéral à la main employée par les volontaires, à travers les deux tâches. Les résultats obtenus dans l'étude TEP en simple examen suggèrent en revanche un effet bilatéral de la libération de dopamine durant la recherche, mais plus important du côté controlatéral à la main utilisée ; durant la routine cet effet était plus distribué et variable selon la main utilisée. Ces différences pourraient être liées à des effets de seuils statistiques ; elles pourraient également s'expliquer par des différences de paradigme expérimental entre les deux études, en particulier concernant la durée des périodes d'activation mises en œuvre (voir discussion ci-dessous).

Troisième partie
DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Nous avons étudié le même paradigme cognitif chez l'homme sous trois angles distincts, l'angle psychophysique avec l'analyse des données comportementales des volontaires, l'étude des variations dynamiques du débit sanguin cérébral en IRMf, et l'étude de la libération de dopamine endogène en TEP.

Notre analyse des données comportementales a permis de montrer que les sujets humains réalisaient la tâche de recherche de séquence motrice de manière presque optimale, et passaient rapidement d'un mode de recherche avec effort à un mode d'exécution routinisée. La modélisation d'un algorithme capable de résoudre la tâche nous a permis de suivre la progression des sujets à travers leur découverte de la séquence, et de déduire les processus cognitifs mis en œuvre, essai après essai. Ces processus impliquaient notamment la mémoire de travail et des mécanismes d'évaluation des signaux de l'environnement afin de guider l'apprentissage. En particulier, la sélection des réponses pouvait se baser sur le calcul de l'écart entre la récompense obtenue et celle qui était attendue (erreur de prédiction de la récompense). De plus, dans certaines situations, les sujets pouvaient s'appuyer sur des processus de déduction interne élémentaires (auto-évaluation, Dehaene et Changeux, 1991; Dehaene et Changeux, 2000) pour connaître la séquence entière avant même de l'avoir exécutée. En supposant que les sujets suivaient un algorithme quasi-optimal, nous avons pu déduire le stade exact où se trouvaient les sujets dans leur algorithme mental sur la base des séquences d'actions observées (notamment les hypothèses maintenues en mémoire de travail, celles déjà testées et rejetées, etc.). Une analyse de cross-corrélation avec les données d'IRMf nous a alors permis de vérifier l'acuité du modèle de l'état mental du sujet et d'identifier certains de ses corrélats neuronaux.

Résultats obtenus en IRMf

Dynamique de l'activation cérébrale durant la recherche et la routine

La recherche de la séquence engageait l'activation d'un réseau cérébral étendu, allant du cortex frontopariétal aux régions striatales et mésencéphaliques. Ces régions cérébrales ont été associées aux fonctions exécutives (Fuster, 1989) telle que la résolution de problèmes (Owen *et al.*, 1996) et au codage de la récompense (Hollerman et Schultz, 1998). Le cortex préfrontal, et en particulier son pan dorsolatéral, est comparé par de nombreux auteurs à un dispositif de codage de règles, capable de basculer très rapidement en fonction de la récompense et de l'information reçue par l'organisme. Cette conception est accréditée par des travaux de modélisation (Dehaene et Changeux, 1991 ; Cohen *et al.*, 1992; Dehaene *et al.*, 1998; Rougier *et al.*, 2005), d'électrophysiologie (Wallis et Miller, 2003) et d'imagerie cérébrale (Botvinick *et al.*, 2001 ; Nakahara *et al.*, 2002) (voir la revue de Miller et Cohen, 2001). Nos résultats concernant la dynamique de l'activation du réseau frontopariétal étayent cette hypothèse, et suggèrent que les basculements de l'activation du cortex préfrontal s'accompagnent de changements à grande échelle dans des régions distantes interconnectées, corticales et sous-corticales, formant un réseau cérébral distribué.

Au début d'une nouvelle période de recherche, le réseau entier s'active immédiatement et demeure actif pour une durée directement liée à celle de la période de recherche (figure II.4). Puis l'activation s'effondre brusquement dès que le sujet connait la séquence entière (figure II.5), même lorsque cette connaissance a été acquise grâce à un processus de déduction élémentaire, avant de recevoir effectivement un renforcement positif et de terminer la tâche. Ce profil d'activation est en accord avec les résultats obtenus chez le macaque par Procyk et ses collaborateurs avec un paradigme similaire (Procyk *et al.*, 2000). Ces auteurs ont enregistré des neurones du cortex cingulaire antérieur durant l'alternance entre périodes de recherche et de routine (voir détails dans la première partie, section III.). Les neurones spécifiquement activés durant la recherche se désactivaient brutalement dès que l'animal avait accumulé suffisamment d'information pour inférer la solution du problème. En particulier, cet écroulement de l'activité était observé après les essais décrits ici comme impliquant la découverte par la déduction logique, où l'animal pouvait déduire la séquence correcte avant de l'avoir effectivement testée. Ces résultats suggèrent qu'un processus d'auto-évaluation (Dehaene et Changeux, 1991; Dehaene et Changeux, 2000), permettant de tirer des conclusions à propos des futures récompenses *via* des processus de réflexion purement internes, est accessible au singe macaque.

Procyk *et al.* ont également identifié des neurones activés spécifiquement durant la répétition de la séquence connue – tâche qui correspond à la condition de routine dans notre paradigme. Nos résultats obtenus en IRMf chez l'homme suggèrent que cette condition entraîne l'activation d'une région du cortex frontal médial (incluant probablement l'aire motrice supplémentaire), du striatum gauche et de régions pariétales, occipitales, et cérébelleuses (voir figure II.3) au cours de la routine comparée au repos. Ces régions semblent appartenir cependant au réseau activé au cours de la tâche de recherche, et semblent davantage activées en recherche qu'en routine. La résolution spatiale de l'IRMf ne permet pas de déterminer si des populations neuronales distinctes, mais voisines voire mêlées, sont activées au cours de la recherche et de la routine, ou bien si des populations communes sont engagées dans les deux tâches mais davantage mobilisées par la recherche.

En dépit de la dynamique relativement lente du signal BOLD en regard de l'activité neuronale sous-jacente, nous avons pu suivre des variations globales rapides de l'activation liée à la déduction à travers des essais séparés d'1.5 sec. Les données électrophysiologiques indiquent que l'état d'activité des neurones préfrontaux peut basculer extrêmement rapidement (10-100ms), soit en réponse adaptative à des stimuli externes (Rainer *et al.*, 1998 ; Wallis et Miller, 2003), soit en relation avec des processus endogènes séquentiels (Seidemann *et al.*, 1996 ; Procyk *et al.*, 2000).

Ces changements dynamiques distribués pourraient être générés par la diffusion de signaux sollicitant un changement de plan. De tels signaux pourraient être véhiculés par des projections ascendantes neuromodulatrices provenant du noyau basal ou du locus coeruleus, qui véhiculeraient des signaux d'« incertitude » (Yu et Dayan, 2005). Un rôle de l'acétylcholine en particulier a été suggéré dans l'encodage de l'« incertitude anticipée » par les sujets, c'est-à-dire lorsque ceux-ci savent que les indices prédictifs sont relativement peu fiables (et, par conséquent, même un stimulus très informatif n'enfreint pas leurs prédictions). Les changements d'activité du réseau de contrôle de l'action pourraient également être induits par le cortex frontopolaire, qui a été associé à la planification (Baker *et al.*, 1996; Owen *et al.*, 1996) et au basculement entre plusieurs tâches contingentes aux événements imprévisibles (Koechlin *et al.*, 2000). Enfin, ce rôle de guide de l'activité du système pourrait être tenu par le cortex cingulaire antérieur; son implication dans la détection des erreurs a en effet été liée aux variations des processus de contrôle exécutif sous-tendus par le cortex préfrontal (Botvinick *et al.*, 2001). Ces trois régions étaient activées dans la présente étude, et pourraient jouer un rôle dans l'adaptation rapide du plan comportemental lorsqu'un changement majeur est nécessaire. L'adaptation de la présente tâche à un paradigme

d'électroencéphalographie ou de magnétoencéphalographie, en renseignant sur l'ordre temporel d'activation de ces régions, pourrait permettre de mieux connaître leurs rôles respectifs.

Extraction de différents signaux de l'environnement

Sur la base du modèle de la différence temporelle (Schultz *et al.*, 1997 ; Sutton et Barto, 1998), nous nous attendions à ce que l'activation cérébrale corrèle avec l'erreur de prédiction de la récompense, c'est-à-dire la différence entre les récompenses réelle et prédite, plutôt qu'avec la valeur objective (c'est-à-dire, effectivement obtenue) de la récompense. L'analyse des paramètres du feed-back a confirmé ces prédictions. Premièrement, aucune activation ne corrélait avec la valeur objective de la récompense. Deuxièmement, l'erreur de prédiction de la récompense corrélait avec l'activation d'un réseau cortical et sous-cortical étendu, incluant le putamen bilatéral et une partie du noyau caudé droit, ainsi que des régions préfrontales, pariétales et cérébelleuses. Troisièmement, la quantité d'information véhiculée par le feed-back, plutôt que l'erreur de prédiction de la récompense, corrélait avec l'activation au sein de la tête du noyau caudé, du cortex préfrontal latéral/insula droite, du cortex préfrontal dorsolatéral droit, et du cortex cingulaire antérieur.

Bien que les fonctions détaillées de ces deux circuits dépassent la portée de la présente étude, nos résultats indiquent une dissociation intéressante au sein du striatum. Le putamen bilatéral et une partie du corps du noyau caudé droit indexeraient le signe de l'erreur de prédiction, tandis que la tête du noyau caudé droit indexerait l'information disponible pouvant en être extraite. Ces observations sont en accord avec d'autres travaux de neuroimagerie qui suggèrent un lien entre l'activité striatale et les fonctions exécutives permettant d'adapter le comportement aux feed-backs de l'environnement, par exemple pour tenir compte de différents objets successifs (Rogers *et al.*, 2000; Cools *et al.*, 2004) ou de différentes règles de contingence (Haruno *et al.*, 2004; Shohamy *et al.*, 2004). En particulier, des études récentes se sont attachées à mieux définir le site potentiel de computation de l'erreur de prédiction. Elles ont ainsi souligné l'implication de structures striatales telles que le putamen (McClure *et al.*, 2003a; O'Doherty *et al.*, 2003) et le noyau accumbens (Berns *et al.*, 2001; Breiter *et al.*, 2001). Les différences de topographies observées entre ces études pourraient s'expliquer par des différences de paradigmes, telles que l'utilisation de réponses motrices séquentielles et le type de récompense (primaire *vs* secondaire).

De plus, la distinction entre les aspects de récompense et les aspects purement informationnels du feed-back concorde avec la différence, suggérée par de nombreux auteurs, entre le striatum ventral, impliqué dans le traitement de la récompense et les aspects émotionnels de

l'apprentissage (Burgdorf et Panksepp, 2006), et le striatum dorsal, impliqué dans l'apprentissage de règles et de comportements moteurs (Alexander *et al.*, 1986 ; White, 1997).

Nos résultats sont également en accord avec la notion d'un système « critique » ventral guidant un « acteur » dorsal (Schultz *et al.*, 1997; Sutton et Barto, 1998 ; O'Doherty *et al.*, 2004). Selon ce modèle, le striatum ventral calcule et actualise les prédictions de récompenses à venir, tandis que le striatum dorsal utilise le signal d'erreur de prédiction afin d'optimiser la sélection de l'action en modifiant les associations stimulus-réponse ou stimulus-réponse-récompense (Montague *et al.*, 1996; O'Doherty *et al.*, 2004). Une étude en IRMf a montré récemment que le signal BOLD mesuré au sein du putamen ventral bilatéral et du noyau accumbens droit corrélait avec l'erreur de prédiction à la fois durant le conditionnement pavlovien et instrumental, tandis que l'activité au sein du noyau caudé antérieur gauche ne corrélait avec l'erreur de prédiction que lors du conditionnement instrumental (O'Doherty *et al.*, 2004). Nos observations fournissent une autre dissociation cohérente avec cette architecture de l'acteur-critique. Elles suggèrent en outre que l'information véhiculée par le feed-back pourrait importer davantage que l'erreur de prédiction dans le fonctionnement d'un tel composant exécutif du système d'apprentissage. Ce signal pourrait en particulier faciliter les comportements exploratoires, intervenant ainsi dans l'équilibre entre exploration et exploitation des ressources – cette dernière étant davantage liée à l'erreur de prédiction) (Dayan et Balleine, 2002).

Le traitement de l'information joue un rôle crucial dans le contrôle cognitif (Berlyne, 1957; d'après Koechlin *et al.*, 2003). En particulier, Koechlin et ses collaborateurs considèrent le traitement des signaux de l'environnement par les régions préfrontales le long d'un axe postéro-antérieur, en fonction de la complexité de la relation temporelle stimulus-réponse (voir la description du modèle de Koechlin dans la première partie, I.2.2.6) (Koechlin, (sous presse)). Dans la mesure où le contrôle cognitif est défini comme la coordination de l'action et des pensées en direction d'un but, nos résultats pourraient suggérer une dissociation supplémentaire au sein d'un réseau de contrôle cognitif préfronto-striatal. Certaines régions seraient ainsi plus particulièrement impliquées dans le traitement de l'information véhiculée par les signaux environnementaux, telle que la définit la théorie de l'information et comme l'envisage Koechlin (Koechlin, (sous presse)), tandis que d'autres interviendraient davantage dans le traitement de l'information en relation avec la récompense et la motivation. Ces dernières guideraient en particulier les processus d'évaluation des hypothèses testées explicitement et de manière interne (auto-évaluation ; Dehaene et Changeux, 1991, 2000, cf. ci-dessus). Ces deux types de signaux influenceraient la sélection des représentations pertinentes pour le comportement en cours de manière probablement distincte et complémentaire. Cette distinction pourrait rejoindre la dissociation suggérée par certains auteurs

entre le raisonnement « froid » (ou « cognitif », opérant sur un contenu émotionnellement neutre) et « chaud » (opérant sur un contenu émotionnellement saillant) (Goel et Dolan, 2001; Goel et Dolan, 2003), ainsi qu'entre la performance d'une tâche contingente aux événements externes *vs* basée sur un plan interne au sujet (Koechlin *et al.*, 2000).

Comme nous l'avons noté ci-dessus, nous avons développé le présent paradigme expérimental afin de caractériser la dynamique temporelle d'un réseau frontopariétal global, impliqué dans une tâche d'apprentissage par renforcement et de déduction nécessitant un effort, et d'étudier comment ces variations sont guidées par le traitement de la récompense. Il serait souhaitable de décomposer davantage les mécanismes cérébraux sous-tendant les différents composants cognitifs du modèle de résolution de la tâche (présenté figure I.2 de la partie expérimentale). Ceux-ci sont cependant trop corrélés temporellement pour être distingués dans la présente étude d'IRMf. Des travaux ultérieurs pourraient ainsi tenter de décorréler les différentes opérations cognitives au cours du temps, en utilisant par exemple des intervalles interstimulus variables (voir par exemple Dale, 1999). Une telle méthode permettrait de séparer les fonctions cognitives associées à chaque région, ainsi que leurs interactions. Une autre approche consisterait à étudier séparément les différents composants cognitifs, *via* une hiérarchie de tâches plus simples impliquant un sous-ensemble de processus cognitifs. Cette démarche a été adoptée pour étudier la mémoire de travail (par exemple, Haxby *et al.*, 2000) et le traitement de l'erreur (par exemple, Braver *et al.*, 2001). Cependant, il est souvent nécessaire d'utiliser une tâche complexe sur le plan cognitif pour activer de manière cohérente les régions les plus antérieures du cortex préfrontal (voir les études de Koechlin *et al.*, 2000; Koechlin *et al.*, 2003). Certains processus de contrôle cognitif pourraient ainsi rester hors de portée d'études employant des tâches plus simples.

Nous terminons cette section avec une note méthodologique. Pour identifier les aires cérébrales liées à la tâche, nous avons utilisé une hiérarchie de modèles linéaires de raffinement croissant pour les mêmes données d'IRMf. Un problème potentiel posé par cette approche est que certains régresseurs peuvent être intercorrélés. Pour répondre à cette critique, nous avons vérifié qu'un modèle unique global, où toutes les variables étaient réunies, donnait lieu à des résultats essentiellement identiques (C. Landmann, données non publiées). Cependant, notre approche hiérarchique, similaire à une régression progressive dans les expériences comportementales, peut éclairer davantage les mécanismes d'activation. Par exemple, une partie du réseau fronto-cingulaire qui s'effondrait suite aux périodes de découverte guidée par la logique comparée aux périodes de découverte par chance corrélait également avec l'information véhiculée par la récompense et avec l'erreur de prédiction de la récompense. Nous spéculons que ces dernières observations peuvent

fournir un mécanisme explicite aux premières. Après la découverte guidée par la logique, la récompense positive ne fournit plus d'information car elle est totalement anticipée et donc l'erreur de prédiction de la récompense est nulle (le sujet sait qu'il va obtenir une récompense). Ce qui apparait, dans le premier modèle, comme une différence non expliquée entre la découverte guidée par la logique et la découverte par chance est considéré ensuite, dans le second modèle, comme une conséquence possible du mécanisme d'erreur de prédiction de la récompense.

Résultats obtenus en TEP

Nous avons mené une série d'expériences en TEP afin de mesurer le déplacement sélectif d'un radioligand des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3 au cours de la tâche de recherche de séquence motrice guidée par le renforcement. Nos travaux visaient en outre à développer la méthode récemment employée par Pappata *et al.* (2002), permettant d'étudier les variations dynamiques de la dopamine endogène au cours d'un seul examen TEP.

Expérience en simple examen

Les résultats obtenus dans l'expérience en simple examen suggèrent une libération de dopamine endogène au sein du striatum ventral et du noyau caudé, principalement du côté gauche, dans la recherche de séquence motrice guidée par la récompense comparée au repos. Au cours de la répétition routinière d'une séquence motrice, des tendances étaient observées au sein du putamen gauche. Ces effets plus importants induits par la recherche sont en accord avec l'hypothèse de l'implication de la dopamine du système mésolimbique (intéressant le striatum ventral) et nigrostriatal/cognitif (intéressant le noyau caudé) dans la tâche d'apprentissage par renforcement chez l'homme. Ils concordent ainsi avec des modèles proposés chez l'animal (Schultz *et al.*, 1997) mais aussi avec les résultats que nous avons obtenus en IRMf avec le même paradigme comportemental.

Nos résultats n'étaient cependant pas suffisamment importants sur le plan statistique pour écarter la possibilité d'autres effets, notamment moteurs. La comparaison directe des effets de la recherche aux effets de la répétition routinière ne montrait en effet pas d'effets significatifs de la libération de dopamine endogène. Afin de tenter de valider les résultats complexes obtenus dans cette première étude, nous avons mis en place un protocole de TEP plus classique, employant deux examens par sujet.

Expérience en double examen

La méthode employée dans notre deuxième étude de TEP permettait de calculer pour chaque sujet un indice de l'occupation des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3, le BP, dans les conditions de recherche et de répétition routinière. La comparaison directe entre les effets de la recherche et de la routine sur le BP ne révélait pas d'effet de la tâche sur la libération de dopamine endogène striatale, en accord avec les résultats obtenus dans le paradigme TEP en simple examen. Les analyses de corrélation révélaient en revanche une relation entre le niveau de dopamine endogène et les performances comportementales individuelles.

Apports des analyses de corrélations

Nos résultats suggèrent en effet que la libération de dopamine endogène au sein du striatum ventral droit était plus importante chez les sujets ayant effectué davantage d'erreurs et ayant des temps de réponse plus longs. Notons que sur le plan de la latéralité, ce résultat est en accord avec la comparaison directe de l'effet de la latéralité sur le BP, suggérant une libération de dopamine endogène globalement plus importante dans le striatum ventral droit que dans le striatum ventral gauche (recherche et routine confondues). De plus, l'observation d'une tendance à une corrélation similaire dans la région homologue du côté gauche argue en faveur de ce résultat, contre l'hypothèse d'un résultat « faux positif ».

Un tel effet est comparable aux résultats obtenus notamment par Tettamanti et ses collaborateurs (Tettamanti *et al.*, 2005) avec une tâche de traitement phonologique. Cette étude ne montrait pas d'effet significatif de la tâche sur les valeurs de BP du 11C-raclopride mesurées au sein du striatum lors de la comparaison directe des conditions expérimentales. En revanche ces valeurs corrélaient avec la performance individuelle des volontaires dans cette tâche : une meilleure performance individuelle était associée à une moindre libération de dopamine au sein des régions dorsales gauches du striatum, reflétant un lien indirect entre le système dopaminergique nigrostriatal et le traitement phonologique. Une autre étude a suggéré une telle relation inverse entre le niveau de dopamine endogène et la capacité de résolution des problèmes les plus complexes de la tâche de la Tour de Londres, reflétant les capacités de planification des volontaires, chez des sujets âgés (Reeves *et al.*, 2005).

Dans notre paradigme, les corrélations significatives entre la performance des volontaires dans la tâche de recherche de séquence motrice guidée par le renforcement et la fixation de

dopamine suggèrent un couplage entre le traitement du renforcement pour contrôler la performance, et les afférences dopaminergiques au sein du striatum ventral droit. La dopamine endogène dans cette région était moins importante chez les volontaires montrant une meilleure performance. Le niveau individuel de difficulté au sein de la tâche de recherche de séquence motrice pourrait ainsi moduler spécifiquement le système dopaminergique, en particulier mésolimbique.

Ces résultats pourraient s'expliquer par la nécessité pour les sujets les moins performants d'augmenter le contrôle attentionnel dans une telle situation d'effort cognitif. La dopamine libérée pourrait en particulier favoriser la prise en compte des signaux de l'environnement, afin de faciliter l'association entre les feed-back et les représentations internes de la séquence motrice recherchée. Un tel effet serait en accord avec l'hypothèse d'un rôle du striatum et de ses projections dopaminergiques dans l'apprentissage par le renforcement, telle que l'ont suggérée des études computationnelles (Houk *et al.,* 1995), d'électrophysiologie chez l'animal (Schultz *et al.*, 1997; Jog *et al.*, 1999), et d'imagerie cérébrale chez l'homme (Packard et Knowlton, 2002), permettant en particulier de construire les répertoires d'action (Graybiel, 1998). Plus particulièrement, la dopamine pourrait guider le comportement en signalant à chaque instant la différence entre la récompense obtenue et celle qui était attendue (codant ainsi l'erreur de prédiction de la récompense, voir la première partie, section II) (Schultz *et al.*, 1997). Un effet du traitement du renforcement non anticipé sur la libération de dopamine striatale chez l'homme avait déjà été suggéré par les études menées chez l'homme en TEP par Pappata *et al.* (Pappata *et al.*, 2002) et Zald *et al.* (Zald *et al.*, 2004). Nos résultats pourraient permettre de développer cette conception, en suggérant plus spécifiquement une relation entre la libération de dopamine endogène et les performances individuelles d'apprentissage de séquences motrices.

Cependant, le seul codage par la dopamine de l'erreur de prédiction de la récompense – négative lorsque la récompense délivrée est moins importante que prévu – n'explique pas l'augmentation de la libération de dopamine avec le taux d'erreurs (donc avec la diminution des récompenses délivrées). Certaines études réalisées chez l'animal suggèrent qu'une fraction des neurones dopaminergiques du mésencéphale répond aux événements aversifs. Les feed-backs négatifs ont ainsi pu induire une libération de dopamine endogène chez les sujets les moins performants dans notre paradigme. Cependant, dans le contexte d'incertitude induit par la tâche d'apprentissage par essais et erreurs, les feed-back négatifs correspondaient davantage à une absence de récompense qu'à un événement punitif. De plus, seuls les événements aversifs de grande amplitude semblent susceptibles d'entraîner une libération de dopamine mesurable *in vivo* chez l'animal (Salamone *et al.*, 1997). Ces observations sont accord avec les résultats de l'étude réalisée en TEP avec le 11C-raclopride chez l'homme par Pappata et ses collaborateurs (2002), suggérant

une libération de dopamine striatale lorsqu'étaient délivrés aux sujets des renforcements positifs non prédits, mais non lorsqu'il s'agissait de renforcements négatifs non prédits.

En revanche, les corrélations négatives entre les performances individuelles et la libération de dopamine endogène pourraient concorder avec un rôle de la dopamine libérée au sein du striatum dans la signalisation de l'incertitude. Des données recueillies chez le singe ont en effet suggéré une relation entre l'activité soutenue (ou tonique) des neurones dopaminergiques du mésencéphale et l'incertitude liée à la survenue d'une récompense dans un futur proche (Fiorillo *et al.*, 2003). Un tel contexte d'incertitude était induit par l'association probabilistique entre les stimuli conditionnés et la récompense ; même lorsque la tâche était totalement apprise, le singe n'était certain ni de l'occurrence de la récompense ni de sa magnitude. Certains neurones dopaminergiques montraient alors une activité soutenue proportionnelle au degré d'incertitude, qui atteignait un pic au moment supposé d'occurrence de la récompense – qui correspondait au moment de plus grande incertitude. Au sein d'une même population neuronale, ce signal pouvait s'ajouter au signal phasique de codage de l'erreur de prédiction de la récompense déjà décrit auparavant (Schultz *et al.*, 1997). Une étude récente réalisée en IRMf chez l'homme suggère un profil d'activation correspondant à ces deux types de signaux au sein du mésencéphale, ainsi qu'une activation spécifique du putamen ventral gauche en relation avec l'incertitude liée à la récompense (Dreher *et al.*, 2006). Le codage par la dopamine du degré d'incertitude lié aux récompenses à venir serait compatible avec un engagement spécifique dans l'apprentissage, puisque ce dernier est proportionnel à l'incertitude relative aux renforcements (Pearce et Bouton, 2001). Fiorillo et ses collaborateurs suggèrent en outre qu'une telle incertitude pourrait elle-même avoir des propriétés de renforcement. Elle faciliterait en effet la recherche et l'apprentissage de stimuli et d'actions prédisant potentiellement la récompense, et donc le recueil d'informations liées à la récompense. L'altération d'une telle fonction pourrait rendre compte en particulier du comportement des joueurs compulsifs (Fiorillo *et al.*, 2003).

Enfin, la relation entre la dopamine endogène et les valeurs comportementales individuelles suggérée par nos résultats peut être considérée dans le cadre d'un rôle plus général de la dopamine dans les processus attentionnels (Horvitz, 2000). Notons qu'une telle interprétation peut s'appliquer à la plupart des travaux liant dopamine et traitement de la récompense ou apprentissage. Dans notre paradigme, un tel effet attentionnel serait spécifique à la condition de recherche de séquence motrice, puisqu'aucune corrélation significative entre les performances comportementales et la libération de dopamine endogène n'était observée dans la condition de répétition routinière. Des différences topographiques importantes existent ainsi entre les effets des corrélations que nous

avons observés et les effets relevés par d'autres études de la dopamine endogène en TEP avec des tâches impliquant également un contrôle attentionnel important (telles que Koepp *et al.*, 1998; ou Zald *et al.*, 2004).

Un tel rôle de la dopamine dans les processus attentionnels pourrait ainsi en réalité découler de son implication spécifique dans le codage de paramètres liés à l'apprentissage, telle que l'incertitude relative à la récompense future (Fiorillo *et al.*, 2003), ou l'erreur de prédiction de la récompense (Schultz *et al.*, 1997). Une étude d'IRMf chez l'homme a suggéré l'implication de régions cérébrales distinctes dans le traitement de l'incertitude liée à la récompense et dans celui d'un signal plus global d'attention ou d'éveil (Critchley *et al.*, 2001). Seule une partie du cortex cingulaire antérieur échappait à cette dissociation, s'activant à la fois en relation avec l'incertitude et avec le niveau attentionnel global. Cette région préfrontale pourrait ainsi jouer un rôle dans l'intégration des informations importantes pour l'action en cours avec la représentation des états somatiques, afin de guider le comportement (Critchley *et al.*, 2000). Plus généralement, le cortex cingulaire antérieur semble jouer un rôle clé dans le contrôle de la performance (Botvinick *et al.*, 2001). En modulant l'activité du striatum ventral, particulièrement lié au cortex cingulaire antérieur (Alexander *et al.*, 1990), les projections des neurones dopaminergiques pourraient fournir à cette région préfrontale une information spécifique permettant la prédiction des récompenses futures.

Enfin, outre la signalisation de paramètres intervenant dans l'apprentissage, la dopamine striatale pourrait jouer un rôle dans la modulation et la coordination des éléments composant le vaste ensemble de circuits cérébraux (Wise *et al.*, 1996 ; Salamone *et al.*, 1997 ; Bergman *et al.*, 1998 ; Redgrave *et al.*, 1999b) impliqué dans le contrôle comportemental et cognitif.

Ces interprétations convergent en soulignant le rôle spécifique de la dopamine striatale dans le contrôle de la performance, dans une situation d'apprentissage nécessitant un effort cognitif. Nos résultats suggèrent en particulier que les corrélations entre performance et niveau de dopamine endogène observées dans notre paradigme caractérisent la tâche de recherche ; une telle relation n'était en effet pas observée dans la tâche de répétition routinière de la séquence. Ces corrélations refléteraient par conséquent un lien fonctionnel spécifique entre la variation de dopamine au sein du striatum ventral droit et les aspects exécutifs, adaptatifs, et non moteurs, de la tâche de recherche de séquence. Ces résultats constituent à notre connaissance la première démonstration directe, *in vivo*, de la libération de dopamine endogène au cours d'une tâche d'apprentissage par renforcement chez l'homme.

Effet global de la tâche dans les deux paradigmes : considérations méthodologiques

L'analyse directe des effets des deux tâches (recherche et répétition de séquence motrice) sur la libération de dopamine endogène suggérait des résultats concordants entre les deux études menées en TEP. Toutes deux en effet révélaient des effets statistiquement significatifs de la tâche de recherche de séquences motrices sur la libération de dopamine endogène striatale, que ce soit directement dans la première étude par comparaison avec la condition de repos ou, dans la deuxième étude, *via* les analyses de corrélation avec les valeurs comportementales. Cependant, ces deux études n'ont pas révélé d'effet significatif de la dopamine endogène dans la comparaison directe des conditions de recherche et de routine. De nombreuses données recueillies chez l'animal arguent pourtant en faveur d'une libération différentielle de dopamine striatale endogène entre des conditions d'apprentissage par essai et erreur et de simple répétition de mouvements surappris (voir ainsi les revues proposées par Schultz *et al.*, 2000 ; et Wise, 2004).

Nos observations soulignent la complexité de la comparaison directe des effets de deux tâches cognitives (par opposition à la comparaison avec une condition de repos) dans les études TEP de marquage des récepteurs. Les origines de cette complexité sont multiples. Les effets de la libération de dopamine endogène sont fins et complexes. La tâche de recherche de séquence motrice engageait de nombreux processus cognitifs (recherche, test et stabilisation d'hypothèses, récompense, déduction) qui influencent peut-être la libération de dopamine striatale de manière distincte voire opposée selon les régions.

Le système dopaminergique pourrait également répondre de manière variable selon les individus, comme le suggèrent par exemple les variations du métabolisme du raclopride entre les sujets. L'étude en simple examen a probablement particulièrement pâti de cette complexité, de par l'introduction d'un facteur supplémentaire de variation des effets de la tâche entre individus (utilisation de la main droite ou de la main gauche). En revanche, les mesures de corrélations entre le niveau de dopamine endogène et des paramètres individuels, tels que les performances comportementales, constituent une méthode adaptée à de telles variations interindividuelles.

Par ailleurs, l'adaptation de notre tâche à un paradigme en bloc a pu diminuer les effets d'intérêt, notamment en raison de phénomènes d'habituation. Cela est particulièrement vrai pour les dizaines de minutes de pratique qu'exige la méthode de mesure des BP. Un paradigme d'apprentissage, même s'il nécessite presque continuellement le contrôle de l'action et l'intégration des informations véhiculées par le feed-back, peut alors devenir relativement routinier pour le sujet.

Les effets de la recherche de séquence motrice ont pu s'en trouver réduits par rapport au bruit, au-deçà du seuil de détection de la méthode employée. Des études chez l'animal rapportent des phénomènes d'adaptation de l'activité des neurones dopaminergiques à l'échelle de quelques minutes (Fisher *et al.*, 1995).

De plus, une telle durée de stimulation pourrait avoir eu des effets cognitifs ou motivationnels non souhaités sur les volontaires. En effet, si la tâche de recherche de séquences motrice a pu se routiniser, qu'en est-t-il de la « sur-routinisation » qui a pu se produire dans le bloc de routine ? Il est en effet possible que la répétition d'une même séquence motrice pendant une longue durée ait induit une lassitude importante voire un certain stress chez les sujets – à l'instar d'ailleurs d'autres études mesurant le BP chez l'homme (dans les études de Ouchi *et al.*, 2002; Goerendt *et al.*, 2003, par exemple, les volontaires effectuaient le même mouvement ou la même séquence de mouvements durant une heure, à l'instar de notre paradigme). Une relation entre la dopamine endogène et le stress psychologique a été suggérée par une étude récente chez l'homme, montrant un effet du stress sur la libération de dopamine au sein du striatum ventral dans un sous-groupe de sujets (Pruessner *et al.*, 2004), en accord avec des données obtenues chez l'animal (Arnsten et Goldman-Rakic, 1998). L'effet spécifique du stress sur la dopamine n'a cependant pas été confirmé par une étude ultérieure (Montgomery *et al.*, 2006a). De plus, un tel effet se serait probablement traduit dans notre étude TEP en double examen par une corrélation entre les valeurs de BP et les taux d'erreurs des sujets dans la condition de routine.

Dans notre paradigme, d'éventuels effets de l'habituation et du stress auraient pu être réduits en introduisant des pauses au sein du bloc de réalisation de la tâche (à l'instar par exemple de Tettamanti *et al.*, 2005). L'on peut également envisager de mettre en œuvre des blocs d'une durée plus courte ; mais un paradigme court pose la question de la quantité de dopamine libérée. Finalement, le paradigme optimal en TEP est encore un mystère dans la mesure où le profil spatial et temporel de la libération de dopamine endogène chez l'homme demeure inconnu. De plus, et à la différence des études réalisées en IRMf, la faisabilité d'un paradigme TEP peut difficilement être évaluée sur la base de quelques sujets pilotes (nous avions par exemple démarré cette double étude en employant des blocs de 30 minutes, mais la faiblesse des effets mesurés chez trois sujets a motivé l'allongement de cette durée). Certaines incertitudes quant aux effets des tâches de recherche et de routine sur la libération de dopamine endogène auraient pu être levées grâce à un troisième examen définissant un état de repos (à l'instar par exemple des travaux de Pappata *et al.*, 2002; ou Zald *et al.*, 2004). Un tel paradigme est cependant difficile à mettre en œuvre, non

seulement sur le plan pratique, mais aussi pour des raisons éthiques, dans la mesure où il nécessite trois injections de radioligand pour chaque sujet.

Chacune des deux approches comporte ainsi des avantages et des limites. L'évaluation dynamique de la libération de dopamine endogène (méthode en simple examen) en particulier est contrariée par le bruit important présent 60 minutes après l'injection du radioligand (en raison de la demi-vie relativement courte du carbone 11). De plus, la radioactivité spécifique (RAS) du 11C-raclopride injecté aux sujets était particulièrement faible dans cette expérience, en raison d'aléas survenus au cours de la synthèse chimique. Notons que si la radioactivité spécifique était globalement plus importante dans l'expérience en double examen (permettant donc un meilleur rapport signal/bruit), ce paramètre demeurait néanmoins très variable d'un examen à l'autre (pouvant aller du simple au double chez le même sujet). La méthode de mesure du BP en double examen offre pour sa part un paramètre standard, dont les corrélations avec les variables comportementales peuvent être examinées. Elle possède en revanche une faible sensibilité statistique du fait de l'acquisition des blocs d'activation *via* des examens séparés pour chaque sujet (augmentant la variabilité intra-sujets). La nécessité d'acquérir deux ou trois examens pour chaque sujet pose également des difficultés éthiques et pratiques. Enfin, la dimension temporelle de la libération de dopamine, importante dans certaines tâches cognitives, n'est pas prise en compte par la méthode de calcul du BP en double examen.

Ces limites soulignent l'intérêt que représente le développement de nouvelles méthodes d'évaluation dynamique de la libération de dopamine (Pappata *et al.*, 2002; Alpert *et al.*, 2003). De telles méthodes pourraient bénéficier du développement d'outils d'analyse. L'approche proposée récemment par Alpert et ses collaborateurs permet de calculer un paramètre proche du BP sur la base de l'évaluation dynamique du signal mesuré en TEP (Alpert *et al.*, 2003) ; elle a été appliquée récemment avec succès à l'étude d'une tâche motrice chez l'homme (Badgaiyan *et al.*, 2003). Elle pourrait ainsi offrir les avantages des deux méthodes employées dans ce travail de thèse. L'une des perspectives de ce travail de thèse consiste à l'appliquer aux données acquises dans le paradigme en simple examen.

De plus, on peut imaginer des améliorations du paradigme en simple examen, par exemple en remplaçant l'état de repos par la condition de routine, qui constituerait ainsi la ligne de base du signal TEP, à laquelle s'ajouterait (après 25 à 35 minutes de routine) l'effet de la recherche. On pourrait alors envisager de faire varier de quelques minutes selon les sujets le moment du début de la tâche afin d'améliorer la détection de ses effets. Un tel paradigme permettrait de s'affranchir du bruit important qui altère les données lorsque deux blocs de stimulation sont nécessaires.

Enfin, une autre perspective stimulante est offerte par le développement de nouvelles molécules permettant en particulier de marquer les récepteurs dopaminergiques au sein du cortex. Une étude réalisée récemment chez l'homme avec le 11C-FLB-457, qui possède une haute affinité pour les récepteurs D_2, a ainsi permis de montrer une corrélation entre la libération de dopamine endogène mesurée au sein du cortex frontal ventrolatéral et cingulaire antérieur et les performances des sujets dans une tâche de mémoire de travail (Aalto *et al.*, 2005). Ces résultats peuvent sembler contradictoires avec la proposition par certains auteurs d'un rôle des récepteurs de type D_2, non dans la stabilisation, mais dans le basculement entre les représentations maintenues au sein du cortex préfrontal (Durstewitz *et al.*, 1999 ; Seamans et Yang, 2004). Ces données soulignent la complexité des effets de la dopamine, dont les études chez l'animal montrent qu'ils dépendent non seulement du type de récepteur activé, mais aussi de la concentration appliquée et du niveau basal de dopamine avant la stimulation (Seamans et Yang, 2004) – correspondant en quelques sortes à un « contexte dopaminergique ». Assurément, le développement des méthodes et des traceurs employés en TEP permettra encore des avancées précieuses dans la compréhension du rôle de la dopamine dans la cognition humaine.

SYNTHESE & CONCLUSION

Relations entre les deux approches : vers une neurochimie cognitive.

Nous avons étudié le même paradigme comportemental avec deux méthodes de neuroimagerie afin de considérer deux aspects fondamentaux mais distincts du fonctionnement cérébral. Cette approche nous permet à présent de proposer une synthèse des principaux résultats obtenus. L'activation du large réseau fronto-pariétal et sous-cortical (notamment striatal et mésencéphalique) bilatéral observée en IRMf au cours de la recherche de séquence par essais et erreurs pourrait ainsi s'accompagner de variations du signal dopaminergique de contrôle de la performance émis en particulier au niveau du striatum ventral droit et mesuré en TEP. Ces effets distribués contrasteraient avec l'activation d'un nombre limité de sous-régions observée en IRMf durant la répétition routinière de séquences motrices (en particulier des régions frontales motrices et prémotrices et, au niveau striatal, du putamen et d'une partie de la tête du noyau caudé gauches). Selon nos résultats de TEP, les performances des sujets liées à cette activation « minimale » ne s'accompagneraient pas de variations de la libération de dopamine striatale endogène.

Ce profil d'activation cérébrale distribuée, capable de variations rapides, est en accord avec le modèle de l'espace de travail global proposé par Dehaene et Changeux (décrit dans la section I.2.2.7 de l'introduction) (Dehaene *et al.*, 1998). Ces auteurs ont suggéré que la réalisation d'une tâche nécessitant un effort conscient entraînait l'activation des unités de l'espace de travail global, intéressant en particulier les aires préfrontales et pariétales, qui permettait l'amplification sélective de processeurs spécialisés. Les résultats de leurs simulations, illustrés figure IV.1, soulignent une activation importante du réseau de l'espace de travail au cours d'une phase initiale de recherche de la règle par essais et erreurs ; cette activation était maintenue durant l'exécution de la tâche accompagnée d'un effort conscient, pour disparaître ensuite au cours de la routinisation. Le système de contrôle était capable de se réactiver rapidement en cas d'erreur (diagrammes en haut de la figure VI.1). En regard des résultats de leurs simulations sont représentés les résultats obtenus dans notre étude en IRMf, dressant une carte dynamique de l'activité fronto-pariétale et sous-corticale observée au fil des étapes de résolution de la tâche d'apprentissage par essais et erreurs.

De plus, les données obtenues dans notre étude de TEP en double examen suggèrent que lorsque s'activait le réseau de contrôle exécutif, la quantité de dopamine endogène libérée au sein du striatum ventral (cercle bleu sur la figure) était significativement corrélée aux performances

comportementales. Cette observation constitue la première évidence expérimentale d'une relation entre l'espace de travail global et le système dopaminergique. Elle est en accord avec la suggestion d'un rôle fondamental joué par les afférences liées au système de récompense dans l'activation de l'espace de travail global (Dehaene *et al.*, 1998; Dehaene et Changeux, 2000). La question d'une relation plus spécifique entre dopamine et effort conscient demeure toutefois ouverte.

L'on peut ainsi arguer que la dopamine endogène n'était en revanche pas corrélée avec les taux d'erreurs des sujets au cours de la tâche routinière, alors même que les erreurs induisaient la réactivation de certaines régions clés du réseau de contrôle de la performance : le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral droit (Landmann *et al.*, 2007, données non publiées). Les erreurs réalisées lors de la tâche de routine auraient ainsi entraîné l'activation de régions clés de l'espace de travail sans mettre en jeu toute la « machinerie » de contrôle de l'action et de traitement de l'information environnante. Ce scénario impliquerait alors que la libération de dopamine endogène ne serait pas nécessairement liée à la sensation d'effort conscient mais bien davantage voire uniquement au traitement de l'information extérieure. Plusieurs remarques d'ordre méthodologique tempèrent toutefois l'interprétation des effets des erreurs commises pendant la tâche routinière. D'une part, il est possible que ces périodes d'activation liée à l'erreur aient été trop courtes pour induire un effet mesurable sur la dopamine striatale endogène (les erreurs étaient en effet moins nombreuses dans la routine que dans la recherche). D'autre part, ces erreurs correspondaient à des erreurs d'exécution dans le paradigme TEP, mais pouvaient prendre plus d'importance dans le paradigme d'IRMf dans la mesure où elles signifiaient dans certains cas le début d'une nouvelle période de recherche (à l'instar du test de Stroop modélisé par Dehaene *et al.*, 1998). Il est donc très probable que, dans cette situation, un signal dopaminergique striatal accompagne l'activation de l'espace de travail global de même que dans la condition de recherche par essais et erreurs.

Ce signal pourrait intervenir dans le contrôle de la performance des sujets en jouant un rôle dans la sélection des actions pertinentes et/ou la coordination des régions cérébrales mises en jeu (Bergman *et al.*, 1998), ou encore dans la signalisation plus globale de l'incertitude liée aux récompenses à venir (Fiorillo *et al.*, 2003). Il est probablement issu des projections des neurones dopaminergiques du mésencéphale (flèches bleues sur la figure IV.1)

Par ailleurs, certaines transitions rapides entre les phases de recherche de la tâche et les phases routinières étaient permises par un processus de déduction élémentaire (auto-évaluation), permettant d'anticiper la fin de la tâche avant sa réalisation complète (Dehaene et Changeux, 1991; Dehaene et Changeux, 2000; Landmann *et al.*, 2007). Selon le modèle de l'espace de travail global,

ce mécanisme serait guidé par un signal interne de récompense permettant au sujet d'anticiper la fin de la tâche.

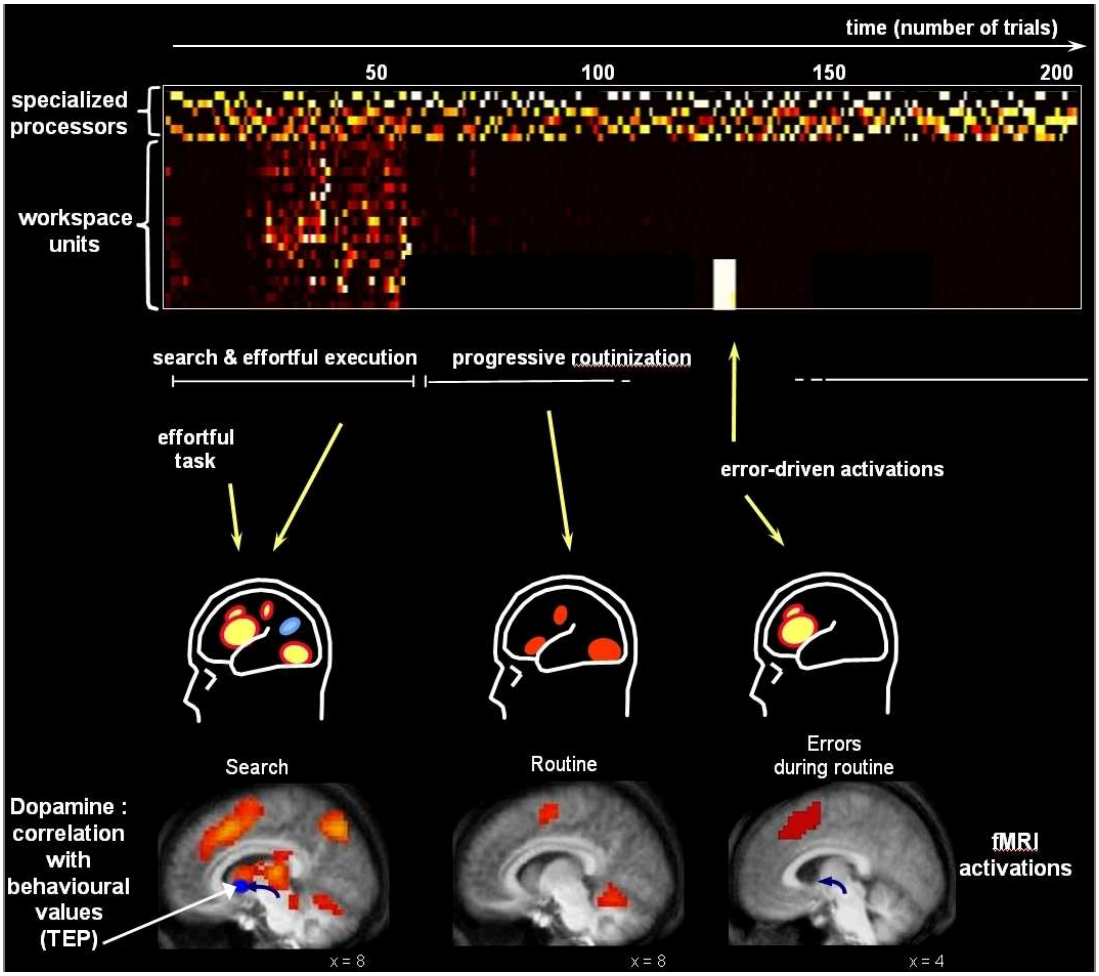


Figure IV.1. Dynamique temporelle de l'activation cérébrale au cours d'une tâche d'apprentissage demandant un effort. Nous avons adapté la figure issue des travaux de simulation du test de Stroop réalisés par Dehaene et Changeux (1998). Les résultats obtenus dans notre étude en IRMf sont représentés au bas de la figure, en regard des illustrations des activations postulées par Dehaene & Changeux. Recherche, routine, et erreurs survenant au cours de la routine sont comparées au repos. Les données obtenues dans notre étude de TEP en double examen suggéraient en outre une libération de dopamine endogène au sein du striatum ventral droit en relation avec la performance de la tâche de recherche, illustrée de manière schématique par le cercle bleu. Flèche bleue : projections supposées des neurones dopaminergiques du mésencéphale. (Figure adaptée d'après Dehaene & Changeux, 1998 et Landmann *et al.*, 2007 ; à part les activations consécutives aux erreurs durant la routine : données de l'étude IRMf non publiées).

Les réseaux cérébraux du contrôle exécutif du comportement seraient également guidés par d'autres types de signaux, véhiculant les propriétés statistiques de la récompense. Les résultats de notre étude en IRMf soulignent ainsi l'influence de l'erreur de prédiction de la récompense et de

l'information véhiculée par la récompense sur deux réseaux cérébraux distincts, intéressant les régions corticales et le striatum. L'erreur de prédiction de la récompense, traitée en particulier au sein du putamen bilatéral et d'une partie du noyau caudé droit, pourrait constituer un signal d'apprentissage, et permettrait de prédire les récompenses futures. Indépendamment de sa valeur motivationnelle, l'information véhiculée par la récompense, intéressant au niveau striatal la tête du noyau caudé droit, pourrait intervenir dans la sélection de l'action adaptée à la situation en cours.

Ces deux types de signaux codant les propriétés statistiques de la récompense pourraient être liés au signal dopaminergique mesuré au sein du striatum ventral droit dans nos travaux réalisés en TEP, ou bien être traités de manière indépendante. Relayés à travers les différents éléments des boucles cortico-striato-thalamo-corticales, ces signaux permettent l'adaptation dynamique de leur activité afin de sélectionner le comportement adapté au contexte et aux priorités de l'organisme. Leur traitement distribué souligne l'importance des interactions entre les différents sous-systèmes cérébraux dans la mise en œuvre d'un comportement unifié. La compréhension des fonctions de la dopamine, neuromodulateur largement distribué à travers le cerveau, passera en particulier par l'élucidation de ses relations avec les autres systèmes de neurotransmission. Le rôle possible de ses afférences dans le codage de l'incertitude, suggéré par des données d'électrophysiologie chez le singe (Fiorillo *et al.*, 2003), pourrait ainsi être lié à son influence sur l'activité des neurones cholinergiques situés dans le cerveau antérieur basal (via les projections striatales GABAergiques, d'après des études réalisées chez l'animal) (Moore *et al.*, 1999). Yu et Dayan ont en effet proposé un rôle de l'acétylcholine dans le codage de l' « incertitude anticipée », qui caractérise un contexte où les sujets savent que les indices prédictifs sont relativement peu fiables (Yu et Dayan, 2002; Yu et Dayan, 2005).

La dopamine interagit également étroitement avec la libération du glutamate, tant au niveau cortical que striatal (Smith et Bolam, 1990; Goldman-Rakic, 1995b; Bamford *et al.*, 2004); cette modulation pourrait sous-tendre son rôle dans l'apprentissage associatif. Certains travaux de modélisation vont jusqu'à suggérer un rôle prépondérant du glutamate dans le codage du signal de récompense ; la dopamine interviendrait alors plus globalement dans la facilitation de la réponse en régulant l'activation des réseaux de contrôle de l'action (Pennartz *et al.*, 2000).

Un tel aperçu de la complexité et de l'importance fonctionnelle des interactions entre la dopamine et les différents éléments des réseaux cérébraux de traitement de la récompense et de contrôle de la performance permet de comprendre l'étendue des travaux liés à ce champ de recherche. Le développement de nouvelles molécules permettant de marquer ses récepteurs, en particulier au sein du cortex, et de méthodes d'évaluation dynamique en TEP permettront de mieux

comprendre la profonde influence du système dopaminergique sur les réseaux cérébraux du contrôle exécutif (Aalto *et al.*, 2005; Narendran *et al.*, 2005; Montgomery *et al.*, 2007), et les mécanismes responsables de pathologies telles que la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou encore l'addiction aux drogues.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aalto, S., Bruck, A., Laine, M., Nagren, K. et Rinne, J. O. (2005). Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [11C]FLB 457. *J Neurosci 25 (10)*, 2471-2477.

Aldridge, J. W. et Berridge, K. C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: a "natural action" approach to movement sequence. *J Neurosci 18 (7)*, 2777-2787.

Alexander, G. E. et Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci 13 (7)*, 266-271.

Alexander, G. E., Crutcher, M. D. et DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res 85* 119-146.

Alexander, G. E. et DeLong, M. R. (1985). Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *J Neurophysiol 53 (6)*, 1417-1430.

Alexander, G. E., Delong, M. R. et Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience 9* 357-381.

Allport, A. (1993) Attention and control: have we been asking the wrong question? Tutorial review. In: Attention and Performance (D. E. M. a. S. K. (Eds.), Ed.), pp 183-219.

Alpert, N. M., Badgaiyan, R. D., Livni, E. et Fischman, A. J. (2003). A novel method for noninvasive detection of neuromodulatory changes in specific neurotransmitter systems. *Neuroimage 19 (3)*, 1049-1060.

Apicella, P., Legallet, E. et Trouche, E. (1997). Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Exp Brain Res 116 (3)*, 456-466.

Arnsten, A. F. et Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry 55 (4)*, 362-368.

Asaad, W. F., Rainer, G. et Miller, E. K. (2000). Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol 84 (1)*, 451-459.

Aston, J. A., Gunn, R. N., Worsley, K. J., Ma, Y., Evans, A. C. et Dagher, A. (2000). A statistical method for the analysis of positron emission tomography neuroreceptor ligand data. *Neuroimage 12 (3)*, 245-256.

Backman, L., Ginovart, N., Dixon, R. A., Wahlin, T. B., Wahlin, A., Halldin, C. et Farde, L. (2000). Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *Am J Psychiatry 157 (4)*, 635-637.

Baddeley, A. et Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351 (1346)*, 1397-1403; discussion 1403-1394.

Baddeley, A. D. (1986) Working Memory. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley, A. D. et Hitch, G. (1974) Working memory. In: The psychology of learning and motivation: advances in research and theory (G. H. B. (Ed.), Ed.), pp 47–89. New York: Academic Press.

Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J. et Alpert, N. M. (2003). Striatal dopamine release during unrewarded motor task in human volunteers. *Neuroreport 14 (11)*, 1421-1424.

Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J. et Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia 34 (6)*, 515-526.

Bamford, N. S., Zhang, H., Schmitz, Y., Wu, N. P., Cepeda, C., Levine, M. S., Schmauss, C., Zakharenko, S. S., Zablow, L. et Sulzer, D. (2004). Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron 42 (4)*, 653-663.

Banyas, C. A. (1999) Evolution and phylogenetic history of the frontal lobes. In: Human frontal lobes (B. L. M. J. L. C. (Eds.), Ed.), pp 83–106. New York: Guilford.

Bechara, A., Damasio, H. et Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex 10 (3)*, 295-307.

Beer, J. S., Shimamura, A. P. et Knight, R. T. (2004) Frontal lobe contributions to executive control of cognitive and social behavior. In: The Cognitive Neurosciences (M. S. G. (Ed.), Ed.), pp pp. 1091-1104: MIT Press: Cambridge, MA.

Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M. et Vaadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci 21 (1)*, 32-38.

Berlyne, D. E. (1957). Uncertainty and conflict: a point of contact between information-theory and behavior-theory concepts. *Psychol Rev 64, Part 1 (6)*, 329-339.

Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G. et Montague, P. R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci 21 (8)*, 2793-2798.

Berns, G. S. et Sejnowski, T. J. (1996) How the basal ganglia make decisions. In: Neurobiology of Decision-Making (H. D. A. R. Damasio, & Y. Christen, Ed.), pp 101–113. Berlin: Springer Verlag.

Berridge, K. C. (2001) Reward Learning: Reinforcement, Incentives, and Expectations. In: The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory (D. L. Medin, Ed.), pp 223–278. San Diego: Academic Press.

Berridge, K. C. et Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev 28 (3)*, 309-369.

Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychol Rev 81 (3)*, 199-213.

Blin, J., Sette, G., Fiorelli, M., Bletry, O., Elghozi, J. L., Crouzel, C. et Baron, J. C. (1990). A method for the in vivo investigation of the serotonergic 5-HT2 receptors in the human cerebral cortex using positron emission tomography and 18F-labeled setoperone. *J Neurochem 54 (5)*, 1744-1754.

Boecker, H., Dagher, A., Ceballos-Baumann, A. O., Passingham, R. E., Samuel, M., Friston, K. J., Poline, J., Dettmers, C., Conrad, B. et Brooks, D. J. (1998). Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *J Neurophysiol 79 (2)*, 1070-1080.

Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S. et Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev 108 (3)*, 624-652.

Botvinick, M. M., Cohen, J. D. et Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci 8 (12)*, 539-546.

Braver, T. S., Barch, D. M. et Cohen, J. D. (1999). Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry 46 (3)*, 312-328.

Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L. et Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex 11 (9)*, 825-836.

Braver, T. S., Cohen, J. D. et Servan-Schreiber, D. (1995) A computational model of prefrontal cortex function. In: In Advances in Neural Information

Processing Systems (G. T. DS Touretzky, TK Leen, Ed.), pp 141–148. Cambridge: MA: MIT Press.

Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., Weinberger, D. R., Weisenfeld, N., Malhotra, A. K., Eckelman, W. C. et Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A 94 (6)*, 2569-2574.

Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A. et Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron 30 (2)*, 619-639.

Brooks, D. J. (1995). The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci 128 (1)*, 1-13.

Brooks, D. J. (2001). Functional imaging studies on dopamine and motor control. *J Neural Transm 108 (11)*, 1283-1298.

Brotchie, P., Iansek, R. et Horne, M. K. (1991). Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain 114 (Pt 4)* 1667-1683.

Brown, J. W. et Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science 307 (5712)*, 1118-1121.

Brown, P. et Marsden, C. D. (1998). What do the basal ganglia do? *Lancet 351 (9118)*, 1801-1804.

Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P. et Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci 21 (3)*, 1033-1038.

Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E. et Goldman, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science 205 (4409)*, 929-932.

Buckner, R. L., Kelley, W. M. et Petersen, S. E. (1999). Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nat Neurosci 2 (4)*, 311-314.

Burgdorf, J. et Panksepp, J. (2006). The neurobiology of positive emotions. *Neurosci Biobehav Rev 30 (2)*, 173-187.

Burgess, P. W. (2000). Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychol Res 63 (3-4)*, 279-288.

Burgess, P. W. et Shallice, T. (1994). Fractionnement du syndrome frontal. *Revue de Neuropsychologie 4* 345-370.

Bush, G., Luu, P. et Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci 4 (6)*, 215-222.

Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D. et Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science 280 (5364)*, 747-749.

Cassidy, M., Mazzone, P., Oliviero, A., Insola, A., Tonali, P., Di Lazzaro, V. et Brown, P. (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain 125 (Pt 6)*, 1235-1246.

Catania, A. L. (1999). Thorndike’s Legacy: Learning, Selection, And The Law Of Effect. *J Exp Anal Behav. 72 (3)*, 425–428.

Changeux, J. P. et Dehaene, S. (1989). Neuronal models of cognitive functions. *Cognition 33 (1-2)*, 63-109.

Chow, T. W. et Cummings, J. L. (1999) Frontal–subcortical circuits. In: The human frontal lobes. (C. J. Miller B, eds., Ed.), pp 3– 26. New York:: Guilford Publications.

Cockburn, J. (1995). Performance on the Tower of London test after severe head injury. *J Int Neuropsychol Soc 1 (6)*, 537-544.

Cohen, J. D., Braver, T. S. et O'Reilly, R. C. (1996). A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351 (1346)*, 1515-1527.

Cohen, J. D., Dunbar, K. et McClelland, J. (1990). On the control of automatic processes: A parallel distributed processing model of the Stroop effect. *Psychological Review 97* 332-361.
Cohen, J. D. et Servan-Schreiber, D. (1992). Context cortex and dopamine: A connectionist approach to behavior in schizophrenia. *Psychological Review 99* 45-77.
Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D. et McClelland, J. L. (1992). A parallel distributed processing approach to automaticity. *Am J Psychol 105 (2),* 239-269.
Cohen, M. S. et Bookheimer, S. Y. (1994). Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci 17 (7),* 268-277.
Collins, P., Wilkinson, L. S., Everitt, B. J., Robbins, T. W. et Roberts, A. C. (2000). The effect of dopamine depletion from the caudate nucleus of the common marmoset (Callithrix jacchus) on tests of prefrontal cognitive function. *Behav Neurosci 114 (1),* 3-17.
Cools, R., Clark, L. et Robbins, T. W. (2004). Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *J Neurosci 24 (5),* 1129-1135.
Cooper, R. et Shallice, T. (1995). Soar and the case for unified theories of cognition. *Cognition 55 (2),* 115-149.
Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J. et Dolan, R. J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol 523 Pt 1* 259-270.
Critchley, H. D., Mathias, C. J. et Dolan, R. J. (2001). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron 29 (2),* 537-545.
Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H. et Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain 122 (Pt 10)* 1973-1987.
Dale, A. M. (1999). Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp 8 (2-3),* 109-114.
Damasio, A. R. (1994) Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain. G.P. Putnam. New York: NY.
Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. et Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science 264 (5162),* 1102-1105.
Dayan, P. et Balleine, B. W. (2002). Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron 36 (2),* 285-298.
Deglin, V. L. et Kinsbourne, M. (1996). Divergent thinking styles of the hemispheres: how syllogisms are solved during transitory hemisphere suppression. *Brain Cogn 31 (3),* 285-307.
Dehaene, S. et Changeux, J. P. (1989). A simple model of prefrontal cortex function in delayed-response tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience 1* 244-261.
Dehaene, S. et Changeux, J. P. (1991). The Wisconsin Card Sorting Test: theoretical analysis and modeling in a neuronal network. *Cereb Cortex 1 (1),* 62-79.
Dehaene, S. et Changeux, J. P. (1997). A hierarchical neuronal network for planning behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A 94 (24),* 13293-13298.
Dehaene, S. et Changeux, J. P. (2000). Reward-dependent learning in neuronal networks for planning and decision making. *Prog Brain Res 126* 217-229.
Dehaene, S., Kerszberg, M. et Changeux, J. P. (1998). A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A 95 (24),* 14529-14534.
Delforge, J., Bottlaender, M., Pappata, S., Loc'h, C. et Syrota, A. (2001). Absolute quantification by positron emission tomography of the endogenous ligand. *J Cereb Blood Flow Metab 21 (5),* 613-630.
Delforge, J., Syrota, A., Bottlaender, M., Varastet, M., Loc'h, C., Bendriem, B., Crouzel, C., Brouillet, E. et Maziere, M. (1993). Modeling analysis of [11C]flumazenil kinetics studied

by PET: application to a critical study of the equilibrium approaches. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 13 (3)*, 454-468.
Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C. et Fiez, J. A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol 84 (6)*, 3072-3077.
Deniau, J. M. (2003). Le systeme des ganglions de la base : une revue critique des principes d'organisation fonctionnelle. *Mouvements 4 (2-20)*,
Desimone, R. et Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci 18* 193-222.
D'Esposito, M. et Postle, B. R. (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia 37 (11)*, 1303-1315.
D'Esposito, M., Postle, B. R. et Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res 133 (1)*, 3-11.
Devinsky, O., Morrell, M. J. et Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain 118 (Pt 1)* 279-306.
Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol 375 (1-3)*, 13-30.
Dreher, J. C., Guigon, E. et Burnod, Y. (2002). A model of prefrontal cortex dopaminergic modulation during the delayed alternation task. *J Cogn Neurosci 14 (6)*, 853-865.
Dreher, J. C., Kohn, P. et Berman, K. F. (2006). Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex 16 (4)*, 561-573.
Dubois, B. et Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol 244 (1)*, 2-8.
Duncan, J. (2001). An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci 2 (11)*, 820-829.
Duncan, J. et Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci 23 (10)*, 475-483.
Durstewitz, D., Kelc, M. et Gunturkun, O. (1999). A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. *J Neurosci 19 (7)*, 2807-2822.
Durstewitz, D., Seamans, J. K. et Sejnowski, T. J. (2000). Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol 83 (3)*, 1733-1750.
Egelman, D. M., Person, C. et Montague, P. R. (1998). A computational role for dopamine delivery in human decision-making. *J Cogn Neurosci 10 (5)*, 623-630.
Elliott, R., Friston, K. J. et Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci 20 (16)*, 6159-6165.
Elliott, R., Frith, C. D. et Dolan, R. J. (1997). Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia 35 (10)*, 1395-1404.
Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. et William Deakin, J. F. (2004). Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems. *Neuroimage 21 (3)*, 984-990.
Farde, L., Nordstrom, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C. et Sedvall, G. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry 49 (7)*, 538-544.
Fiorillo, C. D., Tobler, P. N. et Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science 299 (5614)*, 1898-1902.
Fisher, R. E., Morris, E. D., Alpert, N. M. et Fischman, A. J. (1995). In vivo imaging of neuromodulatory synaptic transmission using PET: A review of relevant neurophysiology. *Hum Brain Mapp 3 (1)*, 24–34.

Francis, S., Rolls, E. T., Bowtell, R., McGlone, F., O'Doherty, J., Browning, A., Clare, S. et Smith, E. (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport 10 (3)*, 453-459.
Fried, I., Wilson, C. L., Morrow, J. W., Cameron, K. A., Behnke, E. D., Ackerson, L. C. et Maidment, N. T. (2001). Increased dopamine release in the human amygdala during performance of cognitive tasks. *Nat Neurosci 4 (2)*, 201-206.
Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J. D. et Frackowiak, R. S. J. (1995a). Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping 2* 165-189.
Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D. et Frackowiak, R. S. J. (1995b). Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Human Brain Mapping 2* 189-210.
Friston, K. J., Malizia, A. L., Wilson, S., Cunningham, V. J., Jones, T. et Nutt, D. J. (1997). Analysis of dynamic radioligand displacement or "activation" studies. *J Cereb Blood Flow Metab 17 (1)*, 80-93.
Fuster, J. M. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: Neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology 36 (1)*, 61-78.
Fuster, J. M. (1980) The prefrontal cortex. New York: Raven.
Fuster, J. M. (1989) The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe. New York: Raven.
Fuster, J. M. (1997). Network memory. *Trends Neurosci 20 (10)*, 451-459.
Fuster, J. M. (2000). Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Res Bull 52 (5)*, 331-336.
Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron 30 (2)*, 319-333.
Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol 31 (3-5)*, 373-385.
Fuster, J. M., Bodner, M. et Kroger, J. K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature 405 (6784)*, 347-351.
Gathercole, S. E. (1994). Neuropsychology and working memory: A review. *Neuropsychology 8 (4)*, 494-505.
Goel, V., Buchel, C., Frith, C. et Dolan, R. J. (2000). Dissociation of mechanisms underlying syllogistic reasoning. *Neuroimage 12 (5)*, 504-514.
Goel, V. et Dolan, R. J. (2001). The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. *Nat Neurosci 4 (3)*, 237-238.
Goel, V. et Dolan, R. J. (2003). Reciprocal neural response within lateral and ventral medial prefrontal cortex during hot and cold reasoning. *Neuroimage 20 (4)*, 2314-2321.
Goerendt, I. K., Messa, C., Lawrence, A. D., Grasby, P. M., Piccini, P. et Brooks, D. J. (2003). Dopamine release during sequential finger movements in health and Parkinson's disease: a PET study. *Brain 126 (Pt 2)*, 312-325.
Goldman-Rakic, P. S. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Handbook of Physiology (F. Plum and V. Mountcastle, eds.), pp 373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society.
Goldman-Rakic, P. S. (1995a). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci 769* 71-83.
Goldman-Rakic, P. S. (1995b). Cellular basis of working memory. *Neuron 14 (3)*, 477-485.
Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., 3rd et Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev 31 (2-3)*, 295-301.
Gordon, A. M., Lee, J. H., Flament, D., Ugurbil, K. et Ebner, T. J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Exp Brain Res 121 (2)*, 153-166.

Grafman, J. (1989) Plans actions and mental sets: Managerial knowledge units in the frontal lobes. In: Integrating theory and practice in clinical neuropsychology (P. E., Ed.), pp 93-138. Hillsdale NJ: Erlbaum.
Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. et Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci 12 (7)*, 2542-2548.
Gray, J. A., Kumari, V., Lawrence, N. et Young, A. M. J. (1999). Functions of the dopamine innervation of the nucleus accumbens. *Psychobiology 27 (2)*, 225–235.
Graybiel, A. M. (1990). The basal ganglia and the initiation of movement. *Rev Neurol (Paris) 146 (10)*, 570-574.
Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol 5 (6)*, 733-741.
Graybiel, A. M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem 70 (1-2)*, 119-136.
Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W. et Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science 265 (5180)*, 1826-1831.
Gregoire, M. C., Cinotti, L., Veyre, L., Lavenne, F., Galy, G., Landais, P., Comar, D. et Delforge, J. (2000). D2 receptor concentration quantification with 11C-raclopride by PET: Simplification assumptions addressed through a multi-injection approach. *Eur J Nucl Med 8 (PS-431)*,
Gunn, R. N., Lammertsma, A. A., Hume, S. P. et Cunningham, V. J. (1997). Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage 6 (4)*, 279-287.
Gunturkun, O. (2005). Avian and mammalian "prefrontal cortices": limited degrees of freedom in the evolution of the neural mechanisms of goal-state maintenance. *Brain Res Bull 66 (4-6)*, 311-316.
Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat 26 (4)*, 317-330.
Halstead, W. C. (1947) Brain and intelligence : a quantitative study of the frontal lobes. Chicago: The University of Chicago Press.
Harlow, J. M. (1868). Recovery from the Passage of an Iron Bar through the Head. *Pub. Mass. Med. Soc. 2* 327-347.
Harrington, D. L., Rao, S. M., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Mayer, A. R., Binderx, J. R. et Cox, R. W. (2000). Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J Cogn Neurosci 12 (1)*, 56-77.
Haruno, M. et Kawato, M. (2006). Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol 95 (2)*, 948-959.
Haruno, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., Imamizu, H. et Kawato, M. (2004). A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci 24* 1660-1665.
Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G. et Courtney, S. M. (2000). Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage 11 (2)*, 145-156.
Hollerman, J. R. et Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci 1 (4)*, 304-309.
Holroyd, C. B. et Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev 109 (4)*, 679-709.

Holthoff, V. A., Koeppe, R. A., Frey, K. A., Paradise, A. H. et Kuhl, D. E. (1991). Differentiation of radioligand delivery and binding in the brain: validation of a two-compartment model for [11C]flumazenil. *J Cereb Blood Flow Metab 11 (5)*, 745-752.

Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience 96 (4)*, 651-656.

Horvitz, J. C. (2002). Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behav Brain Res 137 (1-2)*, 65-74.

Houk, J. C., Adams, J. L. et Barto, A. G. (1995) A Model of How the Basal Ganglia Generate and Use Neural Signals that Predict Reinforcement. In: Models of Information Processing in the Basal Ganglia (J. C. Houk, Davis, J. L. & Beiser, D. G., Ed.), pp 249–270. Cambridge: MIT Press.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. et Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci 29* 565-598.

Ichise, M., Meyer, J. H. et Yonekura, Y. (2001). An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med 42 (5)*, 755-763.

Ikemoto, S. et Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev 31 (1)*, 6-41.

Ito, S., Stuphorn, V., Brown, J. W. et Schall, J. D. (2003). Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science 302 (5642)*, 120-122.

James, W. (1890) The principles of psychology. New York.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. J. et Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience 14 (6)*, 3775-3790.

Jenkins, I. H., Fernandez, W., Playford, E. D., Lees, A. J., Frackowiak, R. S., Passingham, R. E. et Brooks, D. J. (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol 32 (6)*, 749-757.

Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V. et Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science 286 (5445)*, 1745-1749.

Johnstone, S. et Rolls, E. T. (1990). Delay, discriminatory, and modality specific neurons in striatum and pallidum during short-term memory tasks. *Brain Res 522 (1)*, 147-151.

Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. et Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol 77 (3)*, 1325-1337.

Kalivas, P. W. et Nakamura, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. *Curr Opin Neurobiol 9 (2)*, 223-227.

Kawagoe, R., Takikawa, Y. et Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat Neurosci 1 (5)*, 411-416.

Kegeles, L. S. et Mann, J. J. (1997). In vivo imaging of neurotransmitter systems using radiolabeled receptor ligands. *Neuropsychopharmacology 17 (5)*, 293-307.

Kermadi, I. et Joseph, J. P. (1995). Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *J Neurophysiol 74 (3)*, 911-933.

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Cho, R. Y., Stenger, V. A. et Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science 303 (5660)*, 1023-1026.

Kimberg, D. Y. et Farah, M. J. (1993). A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex organized behavior. *Journal of Experimental Psychology: General 122 (4)*, 411-428.

Kimura, M. (1990). Behaviorally contingent property of movement-related activity of the primate putamen. *J Neurophysiol 63 (6)*, 1277-1296.

Kimura, M. et Matsumoto, N. (1997). Nigrostriatal dopamine system may contribute to behavioral learning through providing reinforcement signals to the striatum. *Eur Neurol 38 Suppl 1* 11-17.

Knowlton, B. J., Mangels, J. A. et Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science 273 (5280)*, 1399-1402.

Knutson, B. et Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol 18 (4)*, 411-417.

Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M. et Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage 18 (2)*, 263-272.

Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E. et Hommer, D. (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage 12 (1)*, 20-27.

Koechlin, E. ((sous presse)). The cognitive architecture of the human lateral prefrontal cortex. *Attention & Performance*

Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S. et Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature 399 (6732)*, 148-151.

Koechlin, E., Corrado, G., Pietrini, P. et Grafman, J. (2000). Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Acad Sci U S A 97 (13)*, 7651-7656.

Koechlin, E., Danek, A., Burnod, Y. et Grafman, J. (2002). Medial prefrontal and subcortical mechanisms underlying the acquisition of motor and cognitive action sequences in humans. *Neuron 35 (2)*, 371-381.

Koechlin, E., Ody, C. et Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science 302 (5648)*, 1181-1185.

Koepp, M. J., Gunn, R. N., Lawrence, A. D., Cunningham, V. J., Dagher, A., Jones, T., Brooks, D. J., Bench, C. J. et Grasby, P. M. (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature 393 (6682)*, 266-268.

Laird, J. E., Newell, A. et Rosenbloom, P. S. (1987). Soar: An architecture for general intelligence. *Artificial Intelligence (33)*, 1-64.

Lammertsma, A. A. et Hume, S. P. (1996). Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage 4 (3 Pt 1)*, 153-158.

Landmann, C., Dehaene, S., Pappata, S., Jobert, A., Bottlaender, M., Roumenov, D. et Le Bihan, D. (2007). Dynamics of prefrontal and cingulate activity during a reward-based logical deduction task. *Cereb Cortex 17 (4)*, 749-759.

Laruelle, M. (2000). Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab 20 (3)*, 423-451.

Lauwereyns, J., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Kobayashi, S., Koizumi, M., Coe, B., Sakagami, M. et Hikosaka, O. (2002). Feature-based anticipation of cues that predict reward in monkey caudate nucleus. *Neuron 33 (3)*, 463-473.

Lehericy, S., Bardinet, E., Tremblay, L., Van de Moortele, P. F., Pochon, J. B., Dormont, D., Kim, D. S., Yelnik, J. et Ugurbil, K. (2006). Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches. *Cereb Cortex 16 (2)*, 149-161.

Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. et Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A 102 (35)*, 12566-12571.

Lehericy, S., van de Moortele, P. F., Lobel, E., Paradis, A. L., Vidailhet, M., Frouin, V., Neveu, P., Agid, Y., Marsault, C. et Le Bihan, D. (1998). Somatotopical organization of striatal activation during finger and toe movement: a 3-T functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol 44 (3)*, 398-404.

Levine, D. S. et Prueitt, P. S. (1989). Modelling some effects of frontal lobe damage -- novelty and perseveration. *Neural Networks 2* 103-116.
Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A. et Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci 19 (3)*, 755-760.
Lhermitte, F. (1983). "Utilization behaviour" and its relation to lesions of the frontal lobe. *Brain 106* 237-255.
Lhermitte, F. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol 19 (4)*, 335-343.
Logan, J., Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Dewey, S. L., MacGregor, R., Schlyer, D., Gatley, S. J., Pappas, N., King, P. et et al. (1994). Effects of blood flow on [11C]raclopride binding in the brain: model simulations and kinetic analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab 14 (6)*, 995-1010.
Logothetis, N. K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci 23 (10)*, 3963-3971.
Luria, A. R. (1969) Frontal lobe syndromes. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol.3. (P. J. V. a. G. W. B. (Eds.), Ed.), pp 725-757. Amsterdam: North-Holland.
Luria, A. R. (1973) The working brain, an introduction to neuropsychology. London: Penguin Press.
Macmillan, M. (2000) An Odd Kind of Fame Stories of Phineas Gage. Cambridge, MA.
Maillard, L., Ishii, K., Bushara, K., Waldvogel, D., Schulman, A. E. et Hallett, M. (2000). Mapping the basal ganglia: fMRI evidence for somatotopic representation of face, hand, and foot. *Neurology 55 (3)*, 377-383.
Malenka, R. C. et Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron 44 (1)*, 5-21.
Mandler, J. (1984) Stories, Scripts, and Scenes: Aspects of Schema Theory.: Hillsdale, NJ.
Marie, R. M. et Defer, G. L. (2003). Working memory and dopamine: clinical and experimental clues. *Curr Opin Neurol 16 Suppl 2* S29-35.
Marsden, C. D. (1984). Which motor disorder in Parkinson's disease indicates the true motor function of the basal ganglia? *Ciba Found Symp 107* 225-241.
Masterman, D. L. et Cummings, J. L. (1997). Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharmacol 11 (2)*, 107-114.
Matsumoto, N., Hanakawa, T., Maki, S., Graybiel, A. M. et Kimura, M. (1999). Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol 82 (2)*, 978-998.
McCarthy, J. (1987). Generality in artificial intelligence. *Communications of the ACM 30 (12)*, 1030 - 1035.
McClure, S. M., Berns, G. S. et Montague, P. R. (2003a). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron 38 (2)*, 339-346.
McClure, S. M., Daw, N. D. et Montague, P. R. (2003b). A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci 26 (8)*, 423-428.
Meeusen, R., Smolders, I., Sarre, S., de Meirleir, K., Keizer, H., Serneels, M., Ebinger, G. et Michotte, Y. (1997). Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand 159 (4)*, 335-341.
Mehta, M. A., Gumaste, D., Montgomery, A. J., McTavish, S. F. et Grasby, P. M. (2005). The effects of acute tyrosine and phenylalanine depletion on spatial working memory and planning in healthy volunteers are predicted by changes in striatal dopamine levels. *Psychopharmacology (Berl) 180 (4)*, 654-663.

Mehta, M. A., Sahakian, B. J., McKenna, P. J. et Robbins, T. W. (1999). Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl) 146 (2)*, 162-174.
Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H. et Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp 12 (3)*, 131-143.
Meriaux, S. (2002) Optimisation du paramétrage et de l'analyse d'un protocole visant à détecter la libération de dopamine lors d'activations cognitives en TEP. In: École Doctorale « Sciences et Technologies de l'Information, des Télécommunications et des Systèmes ». Paris- Sud: PARIS XI.
Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain 121 (Pt 6)* 1013-1052.
Miller, E. K. et Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci 24* 167-202.
Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology 9* 90-100.
Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull 27 (3)*, 272-277.
Milner, B. (1973) Hemispheric specialization : scope and limits. In: The Neurosciences : Third study program (F. O. S. F. G. W. (Eds.), Ed.), pp 75-89: M.I.T. Press.
Minsky, M. (1975) A framework for representing knowledge. In: The psychology of compher vision (P. H. W. (Ed.), Ed.). New York: McGraw-Hill.
Mintun, M. A., Raichle, M. E., Kilbourn, M. R., Wooten, G. F. et Welch, M. J. (1984). A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol 15 (3)*, 217-227.
Mirenowicz, J. et Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature 379 (6564)*, 449-451.
Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M. et Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev 78 (1)*, 189-225.
Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z. et Rand, M. K. (1997). Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res 115 (1)*, 1-5.
Mogenson, G. J., Jones, D. L. et Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol 14 (2-3)*, 69-97.
Monchi, O., Ko, J. H. et Strafella, A. P. (2006). Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [(11)C] raclopride PET study. *Neuroimage 33 (3)*, 907-912.
Montague, P. R., Dayan, P. et Sejnowski, T. J. (1996). A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *Journal of Neuroscience 16* 1936-1947.
Montgomery, A. J., Asselin, M. C., Farde, L. et Grasby, P. M. (2007). Measurement of methylphenidate-induced change in extrastriatal dopamine concentration using [11C]FLB 457 PET. *J Cereb Blood Flow Metab 27 (2)*, 369-377.
Montgomery, A. J., Mehta, M. A. et Grasby, P. M. (2006a). Is psychological stress in man associated with increased striatal dopamine levels?: A [11C]raclopride PET study. *Synapse 60 (2)*, 124-131.
Montgomery, A. J., Stokes, P., Kitamura, Y. et Grasby, P. M. (2006b). Extrastriatal D(2) and striatal D(2) receptors in depressive illness: Pilot PET studies using [(11)C]FLB 457 and [(11)C]raclopride. *J Affect Disord*
Moore, H., Fadel, J., Sarter, M. et Bruno, J. P. (1999). Role of accumbens and cortical dopamine receptors in the regulation of cortical acetylcholine release. *Neuroscience 88 (3)*, 811-822.
Moran, J. et Desimone, R. (1985). Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science 229 (4715)*, 782-784.

Morris, E. D., Fisher, R. E., Alpert, N. M., Rauch, S. L. et Fischman, A. J. (1995). In vivo imaging of neuromodulation using positron emission tomography: Optimal ligand characteristics and task length for detection of activation. *Hum Brain Mapp 3* 35–55.
Morris, G., Arkadir, D., Nevet, A., Vaadia, E. et Bergman, H. (2004). Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron 43 (1)*, 133-143.
Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M. et Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia 31 (12)*, 1367-1378.
Muller, U., von Cramon, D. Y. et Pollmann, S. (1998). D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci 18 (7)*, 2720-2728.
Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y. et Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron 41 (2)*, 269-280.
Nakahara, K., Hayashi, T., Konishi, S. et Miyashita, Y. (2002). Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. *Science 295 (5559)*, 1532-1536.
Narendran, R., Frankle, W. G., Keefe, R., Gil, R., Martinez, D., Slifstein, M., Kegeles, L. S., Talbot, P. S., Huang, Y., Hwang, D. R., Khenissi, L., Cooper, T. B., Laruelle, M. et Abi-Dargham, A. (2005). Altered prefrontal dopaminergic function in chronic recreational ketamine users. *Am J Psychiatry 162 (12)*, 2352-2359.
Newell, A. (1990) Unified theories of cognition. Cambridge MA: Harvard University Press.
Newell, A., Shaw, J. C. et Simon, H. A. (1957) Preliminary Description of General Problem Solving Program-I (GPS-I). In: CIP Working Paper #7: Carnegie Institute of Technology.
Newell, A. et Simon, H. A. (1972) Human problem solving. Englewood Cliffs NJ: Prentice Hall.
Newman, S. D., Carpenter, P. A., Varma, S. et Just, M. A. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia 41 (12)*, 1668-1682.
Nicola, S. M., Surmeier, J. et Malenka, R. C. (2000). Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci 23* 185-215.
Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol 67 (1)*, 53-83.
Nieoullon, A. et Amalric, M. (2002). [Brain dopamine receptors: molecular aspects and functional implications]. *Rev Neurol (Paris) 158 (122)*, 59-68.
Niki, H. et Watanabe, M. (1979). Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res 171 (2)*, 213-224.
Norman, D. A. et Shallice, T. (1980) Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: Consciousness and self-regulation (R. J. Davidson, G. E. Schwartz and D. Shapiro, eds.), pp 1-18. New York: Plenum Press.
O'Doherty, J., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H. et Dolan, R. J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron 38 (2)*, 329-337.
O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K. et Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science 304 (5669)*, 452-454.
O'Doherty, J., Deichmann, R., Critchley, H. D. et Dolan, R. J. (2002). Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron 33 (5)*, 815-826.
Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. et Tank, D. W. (1990). Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. *Proc 87* 9868-9872.
Olds, J. et Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol 47 (6)*, 419-427.

Olsson, H., Halldin, C., Swahn, C. G. et Farde, L. (1999). Quantification of [11C]FLB 457 binding to extrastriatal dopamine receptors in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab 19 (10)*, 1164-1173.

Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Okada, H., Torizuka, T. et Sakamoto, M. (2002). Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab 22 (6)*, 746-752.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E. et Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia 28 (10)*, 1021-1034.

Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M. et Evans, A. C. (1996). Planning and spatial working memory: A positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience 8* 353-364.

Packard, M. G. et Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci 25* 563-593.

Pagnoni, G., Zink, C. F., Montague, P. R. et Berns, G. S. (2002). Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci 5 (2)*, 97-98.

Pallier, C., Dupoux, E. et Jeannin, X. (1997). EXPE: an expandable programming language for psychological experiments. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers 29* 322-327.

Pappata, S., Dehaene, S., Poline, J. B., Gregoire, M. C., Jobert, A., Delforge, J., Frouin, V., Bottlaender, M., Dolle, F., Di Giamberardino, L. et Syrota, A. (2002). In vivo detection of striatal dopamine release during reward: a PET study with [(11)C]raclopride and a single dynamic scan approach. *Neuroimage 16 (4)*, 1015-1027.

Passingham, D. et Sakai, K. (2004). The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol 14 (2)*, 163-168.

Passingham, R. E. (1993) The frontal lobes and voluntary action. New York: Oxford University Press.

Paus, T., Koski, L., Caramanos, Z. et Westbury, C. (1998). Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *NeuroReport 9* R37-R47.

Pearce, J. M. et Bouton, M. E. (2001). Theories of associative learning in animals. *Annu Rev Psychol 52* 111-139.

Pennartz, C. M., McNaughton, B. L. et Mulder, A. B. (2000). The glutamate hypothesis of reinforcement learning. *Prog Brain Res 126* 231-253.

Pessiglione, M., Czernecki, V., Pillon, B., Dubois, B., Schupbach, M., Agid, Y. et Tremblay, L. (2005). An effect of dopamine depletion on decision-making: the temporal coupling of deliberation and execution. *J Cogn Neurosci 17 (12)*, 1886-1896.

Petersen, S. E., van Mier, H., Fiez, J. A. et Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A 95 (3)*, 853-860.

Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S. et Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol 32 (2)*, 151-161.

Postle, B. R. et D'Esposito, M. (1999). "What"-Then-Where" in visual working memory: an event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci 11 (6)*, 585-597.

Procyk, E. et Goldman-Rakic, P. S. (2006). Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *J Neurosci 26 (44)*, 11313-11323.

Procyk, E., Tanaka, Y. L. et Joseph, J. P. (2000). Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci 3 (5)*, 502-508.

Pruessner, J. C., Champagne, F., Meaney, M. J. et Dagher, A. (2004). Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. *J Neurosci 24 (11)*, 2825-2831.
Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. M., Pardo, J. V., Fox, P. T. et Petersen, S. E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral Cortex 4 (1)*, 8-26.
Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. et Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A 98 (2)*, 676-682.
Rainer, G., Asaad, W. F. et Miller, E. K. (1998). Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature 393 (6685)*, 577-579.
Ramnani, N., Elliott, R., Athwal, B. S. et Passingham, R. E. (2004). Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *Neuroimage 23 (3)*, 777-786.
Ravel, S., Legallet, E. et Apicella, P. (1999). Tonically active neurons in the monkey striatum do not preferentially respond to appetitive stimuli. *Exp Brain Res 128 (4)*, 531-534.
Redgrave, P., Prescott, T. J. et Gurney, K. (1999a). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience 89 (4)*, 1009-1023.
Redgrave, P., Prescott, T. J. et Gurney, K. (1999b). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends Neurosci 22 (4)*, 146-151.
Reeves, S. J., Grasby, P. M., Howard, R. J., Bantick, R. A., Asselin, M. C. et Mehta, M. A. (2005). A positron emission tomography (PET) investigation of the role of striatal dopamine (D2) receptor availability in spatial cognition. *Neuroimage 28 (1)*, 216-226.
Rescorla, R. A. et Wagner, A. R. (1972) A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In: Classical Conditioning II: Current Research and Theory (A. H. a. P. Black, W.F., Editors, Ed.). New York: Appleton Century Crofts.
Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A. et Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science 306 (5695)*, 443-447.
Riviere, D., Papadopoulos-Orfanos, D., Regis, J. et Mangin, J.-F. (2000). A structural browser of brain anatomy. *NeuroImage 11 (5)*,
Robbins, T. W. (2000). Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res 133 (1)*, 130-138.
Rogers, R. D., Andrews, T. C., Grasby, P. M., Brooks, D. J. et Robbins, T. W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci 12 (1)*, 142-162.
Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex 10 (3)*, 284-294.
Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn 55 (1)*, 11-29.
Romo, R. et Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Exp Brain Res 91 (3)*, 396-407.
Rougier, N. P., Noelle, D. C., Braver, T. S., Cohen, J. D. et O'Reilly, R. C. (2005). Prefrontal cortex and flexible cognitive control: rules without symbols. *Proc Natl Acad Sci U S A 102 (20)*, 7338-7343.
Rylander, G. (1939) Personality changes after operations on the frontal lobes. London: Oxford University Press.
Sakai, K., Rowe, J. B. et Passingham, R. E. (2002). Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci 5 (5)*, 479-484.
Salamone, J. D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res 61 (2)*, 117-133.

Salamone, J. D., Cousins, M. S. et Snyder, B. J. (1997). Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev 21 (3)*, 341-359.
Schank, R. (1982) Dynamic memory. Cambridge MA: Cambridge University Press.
Schlaepfer, T. E., Pearlson, G. D., Wong, D. F., Marenco, S. et Dannals, R. F. (1997). PET study of competition between intravenous cocaine and [11C]raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry 154 (9)*, 1209-1213.
Schneider, J. S., Levine, M. S., Hull, C. D. et Buchwald, N. A. (1984). Effects of amphetamine on intracellular responses of caudate neurons in the cat. *J Neurosci 4 (4)*, 930-938.
Schneider, W. et Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and Automatic Human Information Processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review 84* 1-66.
Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol 80 (1)*, 1-27.
Schultz, W., Dayan, P. et Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science 275 (5306)*, 1593-1599.
Schultz, W., Tremblay, L. et Hollerman, J. R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex 10 (3)*, 272-284.
Schultz, W., Tremblay, L. et Hollerman, J. R. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends Neurosci 26 (6)*, 321-328.
Sealfon, S. C. et Olanow, C. W. (2000). Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends Neurosci 23 (10 Suppl)*, S34-40.
Seamans, J. K. et Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol 74 (1)*, 1-58.
Seidemann, E., Meilijson, I., Abeles, M., Bergman, H. et Vaadia, E. (1996). Simultaneously recorded single units in the frontal cortex go through sequences of discrete and stable states in monkeys performing a delayed localization task. *J Neurosci 16 (2)*, 752-768.
Seron, X., Van Der Linden, M. et Andrès, P. (1999) Le lobe frontal : A la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In: Neuropsychologie des lobes frontaux. (X. S. M. Van der Linden, D. Le Gall, & Andrès, P. (Eds.), Ed.), pp 33-88. Marseille.
Servan-Schreiber, D., Bruno, R. M., Carter, C. S. et Cohen, J. D. (1998). Dopamine and the mechanisms of cognition: Part I. A neural network model predicting dopamine effects on selective attention. *Biol Psychiatry 43 (10)*, 713-722.
Servan-Schreiber, D., Printz, H. et Cohen, J. D. (1990). A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science 249 (4971)*, 892-895.
Shallice, T. (1972). Dual functions of consciousness. *Psychol Rev 79 (5)*, 383-393.
Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. 298 (1089)*, 199-209.
Shallice, T. (1988) From neuropsychology to mental structure. Cambridge: Cambridge University Press.
Shallice, T. et Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351 (1346)*, 1405-1411; discussion 1411-1402.
Shallice, T. et Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain 114 (Pt 2)* 727-741.
Shallice, T. et Burgess, P. W. (1993) Supervisory control of thought and action. In: Attention: selection, Awareness and Control : a tribute to D. Broadbent (L. W. E. A. Baddeley, Ed.). Oxford: Oxford University Press.
Shallice, T., Burgess, P. W., Schon, F. et Baxter, D. M. (1989). The origins of utilization behaviour. *Brain 112* 1587-1598.
Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *Bell System Technical Journal 27* 379-423, 623-656.

Shibasaki, H., Sadato, N., Lyshkow, H., Yonekura, Y., Honda, M., Nagamine, T., Suwazono, S., Magata, Y., Ikeda, A., Miyazaki, M. et et al. (1993). Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain 116 (Pt 6)* 1387-1398.

Shidara, M. et Richmond, B. J. (2002). Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science 296 (5573)*, 1709-1711.

Shima, K. et Tanji, J. (1998). Role for cingulate motor area cells in voluntary movement selection based on reward. *Science 282 (5392)*, 1335-1338.

Shohamy, D., Myers, C. E., Grossman, S., Sage, J., Gluck, M. A. et Poldrack, R. A. (2004). Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain 127 (Pt 4)*, 851-859.

Simon, H. A. (1969) The Sciences of the Artificial. Cambridge.

Small, D. M., Jones-Gotman, M. et Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage 19 (4)*, 1709-1715.

Small, D. M., Zatorre, R. J., Dagher, A., Evans, A. C. et Jones-Gotman, M. (2001). Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain 124 (Pt 9)*, 1720-1733.

Smith, A. D. et Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci 13 (7)*, 259-265.

Smith, E. E. et Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A 95 (20)*, 12061-12068.

Smith, Y. et Kieval, J. Z. (2000). Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci 23 (10 Suppl)*, S28-33.

Soliveri, P., Brown, R. G., Jahanshahi, M., Caraceni, T. et Marsden, C. D. (1997). Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain 120 (Pt 8)* 1325-1337.

Strange, B. A., Henson, R. N., Friston, K. J. et Dolan, R. J. (2001). Anterior prefrontal cortex mediates rule learning in humans. *Cereb Cortex 11 (11)*, 1040-1046.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology 18* 643-662.

Stuss, D. T. et Benson, D. F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull 95 (1)*, 3-28.

Sugrue, L. P., Corrado, G. S. et Newsome, W. T. (2005). Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision making. *Nat Rev Neurosci 6 (5)*, 363-375.

Sutton, R. S. et Barto, A. G. (1998) Reinforcement learning: An introduction. Cambridge, Mass.: MIT Press.

Tekin, S. et Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res 53 (2)*, 647-654.

Tettamanti, M., Moro, A., Messa, C., Moresco, R. M., Rizzo, G., Carpinelli, A., Matarrese, M., Fazio, F. et Perani, D. (2005). Basal ganglia and language: phonology modulates dopaminergic release. *Neuroreport 16 (4)*, 397-401.

Thorndike, E. L. (1911) Animal Intelligence: Experimental Studies. New York:: MacMillan.

Thut, G., Schultz, W., Roelcke, U., Nienhusmeier, M., Missimer, J., Maguire, R. P. et Leenders, K. L. (1997). Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport 8 (5)*, 1225-1228.

Tobler, P. N., Fiorillo, C. D. et Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science 307 (5715)*, 1642-1645.

Tremblay, L. et Schultz, W. (2000). Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol 83 (4)*, 1864-1876.

van den Heuvel, O. A., Groenewegen, H. J., Barkhof, F., Lazeron, R. H., van Dyck, R. et Veltman, D. J. (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage 18 (2)*, 367-374.
Van Der Linden, M., Seron, X., Le Gall, D. et Andrès, P. (1999) Neuropsychologie des lobes frontaux. Marseille.
Volkow, N. D., Fowler, J. S., Gatley, S. J., Logan, J., Wang, G. J., Ding, Y. S. et Dewey, S. (1996). PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *J Nucl Med 37 (7)*, 1242-1256.
Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Schlyer, D., Hitzemann, R., Lieberman, J., Angrist, B., Pappas, N., MacGregor, R. et et al. (1994). Imaging endogenous dopamine competition with [11C]raclopride in the human brain. *Synapse 16 (4)*, 255-262.
Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Rosen, B. R. et Buckner, R. L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science 281 (5380)*, 1188-1191.
Wagner, H. N., Jr., Burns, H. D., Dannals, R. F., Wong, D. F., Langstrom, B., Duelfer, T., Frost, J. J., Ravert, H. T., Links, J. M., Rosenbloom, S. B., Lukas, S. E., Kramer, A. V. et Kuhar, M. J. (1983). Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science 221 (4617)*, 1264-1266.
Wallis, J. D., Anderson, K. C. et Miller, E. K. (2001). Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature 411 (6840)*, 953-956.
Wallis, J. D. et Miller, E. K. (2003). From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. *J Neurophysiol 90 (3)*, 1790-1806.
Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature 382 (6592)*, 629-632.
Watanabe, M., Hikosaka, K., Sakagami, M. et Shirakawa, S. (2005). Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Exp Brain Res 166 (2)*, 263-276.
Watanabe, M., Kodama, T. et Hikosaka, K. (1997). Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J Neurophysiol 78 (5)*, 2795-2798.
White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol 7 (2)*, 164-169.
Wichmann, T. et DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol 6 (6)*, 751-758.
Williams, G. V. et Goldman-Rakic, P. S. (1995). Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature 376 (6541)*, 572-575.
Wilson, C. J. (1990) Basal ganglia. In: The synaptic organization of the brain (G. M. Shepherd, Ed.), pp 279–316. New York: Oxford University Press.
Wilson, C. J. (1995) The contribution of cortical neurons to the firing pattern of striatal spiny neurons. In: Models of information processing in the basal ganglia . : (J. L. D. J. C. Houk, & D. G. Beiser, Ed.), pp 29–50. Cambridge, MA: MIT Press.
Wise, R. A. (1980). The dopamine synapse and the notion of "pleasure centers" in the brain. *Trends in Neuroscience 91-94*
Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci 5 (6)*, 483-494.
Wise, R. A. (2005). Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol 493 (1)*, 115-121.
Wise, R. A. et Schwartz, H. V. (1981). Pimozide attenuates acquisition of lever-pressing for food in rats. *Pharmacol Biochem Behav 15 (4)*, 655-656.
Wise, S. P., Murray, E. A. et Gerfen, C. R. (1996). The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol 10 (3-4)*, 317-356.
Wood, J. N. et Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci 4 (2)*, 139-147.

Yokel, R. A. et Wise, R. A. (1975). Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science 187 (4176)*, 547-549.
Young, A. M., Ahier, R. G., Upton, R. L., Joseph, M. H. et Gray, J. A. (1998). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli. *Neuroscience 83 (4)*, 1175-1183.
Yu, A. J. et Dayan, P. (2002). Acetylcholine in cortical inference. *Neural Netw 15 (4-6)*, 719-730.
Yu, A. J. et Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron 46 (4)*, 681-692.
Zald, D. H., Boileau, I., El-Dearedy, W., Gunn, R., McGlone, F., Dichter, G. S. et Dagher, A. (2004). Dopamine transmission in the human striatum during monetary reward tasks. *J Neurosci 24 (17)*, 4105-4112.
Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S. et Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol 16 (4)*, 193-210.