



HAL
open science

Troubles exécutifs et dysfonctionnement du contrôle inhibiteur dans la maladie de Parkinson

Emilie Favre

► **To cite this version:**

Emilie Favre. Troubles exécutifs et dysfonctionnement du contrôle inhibiteur dans la maladie de Parkinson. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10076 . tel-01206212

HAL Id: tel-01206212

<https://theses.hal.science/tel-01206212>

Submitted on 28 Sep 2015

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

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

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ÉCOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION (ED 476)

**TROUBLES EXÉCUTIFS ET DYSFONCTIONNEMENT DU
CONTRÔLE INHIBITEUR DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

Thèse de Doctorat - Spécialité Neurosciences

Présentée par **Emilie FAVRE**

Sous la direction du **Professeur Philippe BOULINGUEZ**

Soutenue publiquement le 29 mai 2015

Jury :

Mme Kathy DUJARDIN	Professeur, Université Lille 2	<i>Rapporteur</i>
Mr Philippe ALLAIN	Professeur, Université d'Angers	<i>Rapporteur</i>
Mr Stéphane THOBOIS	Professeur, Université Lyon 1	<i>Examineur</i>
Mr Serge PINTO	Chargé de recherche, Université d'Aix-Marseille	<i>Examineur</i>
Mr George MICHAEL	Professeur, Université Lyon 2	<i>Examineur</i>
Mr Philippe BOULINGUEZ	Professeur, Université Lyon 1	<i>Directeur de thèse</i>

**CENTRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES
UNIVERSITÉ LYON 1 & CNRS-UMR 5229
67 BD PINEL, 69675 BRON CEDEX**

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration
Vice-président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire
Vice-président du Conseil Scientifique
Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID
M. le Professeur Philippe LALLE
M. le Professeur Germain GILLET
M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux
Faculté d'Odontologie
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies
Département Biologie
Département Chimie Biochimie
Département GEP
Département Informatique
Département Mathématiques
Département Mécanique
Département Physique
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon
Polytech Lyon
École Supérieure de Chimie Physique Électronique
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1
École Supérieure du Professorat et de l'Éducation
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. DE MARCHI
Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Directeur : Mme Caroline FELIX
Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Directeur : M. Georges TOMANOV
Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Directeur : M. Jean-Claude PLENET
Directeur : M. Y. VANPOULLE
Directeur : M. B. GUIDERDONI
Directeur : M. P. FOURNIER
Directeur : M. G. PIGNAULT
Directeur : M. C. VITON
Directeur : M. A. MOUGNIOTTE
Directeur : M. N. LEBOISNE

RÉSUMÉ

Les troubles exécutifs de la maladie de Parkinson sont invalidants et sans solution thérapeutique satisfaisante. La raison est liée au fait que les fonctions exécutives sont difficiles à appréhender, tant au niveau de leur modélisation cognitive qu'anatomo-fonctionnelle ou neurochimique. Ici, nous nous appuyons sur des avancées théoriques et méthodologiques récentes pour revisiter ces troubles exécutifs. Nous nous intéressons à une fonction, récemment mise en évidence, destinée à verrouiller par anticipation le déclenchement de toute action en situation d'incertitude : le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Notre hypothèse directrice est que son dysfonctionnement est susceptible de générer une grande variété de troubles exécutifs.

Nous avons : 1) recherché les liens entre marqueurs cliniques et troubles du contrôle proactif ; 2) identifié les dysfonctionnements cérébraux associés au moyen de méthodes électroencéphalographiques innovantes combinées à l'enregistrement des effets de la stimulation du noyau sous-thalamique ; et 3) sondé l'origine neurochimique de cette fonction.

Nos résultats suggèrent qu'un dysfonctionnement de l'inhibition proactive n'engendre pas uniquement des troubles impulsifs mais explique également des comportements hypo-productifs comme l'akinésie. Ils indiquent que ces troubles ne sont pas d'origine dopaminergique et qu'ils sont liés au dysfonctionnement de l'activité du cortex frontal médian et du noyau sous-thalamique. Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la maladie de Parkinson et à une meilleure appréhension de la clinique d'autres pathologies.

Mots clés : syndrome dysexécutif, contrôle proactif, inhibition, maladie de Parkinson, akinésie, impulsivité, dopamine, stimulation cérébrale profonde, noyau sous-thalamique, électroencéphalographie, analyse spectrale, oscillations *alpha*, oscillations *beta*.

ABSTRACT

Executive impairments in Parkinson's disease are debilitating and have no satisfying therapeutic option. This is partly due to the fact that executive functions are difficult to investigate from cognitive, neuro-functional and neurochemical standpoints. Here, we build on recent theoretical and methodological improvements to revisit executive impairments. We are interested in a function that consists in locking in advance movement initiation mechanisms in the face of uncertainty: proactive control of non-selective inhibition of action. Our leading hypothesis is that dysfunction of proactive inhibitory control could generate widespread and heterogeneous executive impairments.

We thus: 1) tried to relate clinical markers of the disease to behavioral indexes of proactive control impairment; 2) identified the associated cerebral dysfunctions by means of advanced electroencephalographic methods and manipulation of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus; and 3) investigated the neurochemical origin of this function.

Our results suggest that impulsivity is not the only outcome of inhibitory impairment. Disorder of proactive inhibitory control may also account for hypo-productive behaviors such as akinesia. Results also indicate that this mechanism is of non-dopaminergic origin and relies on medial frontal and subthalamic activity. This work opens the way for new therapeutic approaches for Parkinson's disease as well as a better understanding of clinical symptoms observed in others diseases.

Keywords: dysexecutive syndrome, proactive control, inhibition, Parkinson's disease, akinesia, impulsivity, dopamine, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, electroencephalography, spectral analysis, *alpha* oscillations, *beta* oscillations.

REMERCIEMENTS

Je ne peux présenter ce travail de thèse sans remercier tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à cette aventure entreprise il y a maintenant plusieurs années.

Mes premières pensées vont au Professeur Kathy Dujardin et au Professeur Philippe Allain qui ont très gentiment accepté la fonction de rapporteur malgré leur emploi du temps surchargé. Je vous adresse ma profonde gratitude. Madame Dujardin, je suis très honorée que vous ayez accepté de juger mon travail et de vous rencontrer à l'occasion de ma soutenance. Monsieur Allain, je suis particulièrement touchée de vous présenter mon travail thèse quelques années après cette heureuse année universitaire passée à Angers.

Je remercie infiniment Monsieur Serge Pinto ainsi que les Professeurs Stéphane Thobois et George Michael de participer au jury. Monsieur Thobois, je suis vraiment ravie de pouvoir vous présenter enfin ces résultats et de participer aux nouveaux projets hospitaliers que vous avez engagés. Monsieur Pinto, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Monsieur Michael, la rigueur méthodologique que vous m'avez enseignée m'est précieuse ; je vous en suis reconnaissante.

A défaut de pouvoir l'exprimer de vive voix lors de la soutenance, je tiens à dire ici que je remercie tout particulièrement le Professeur Emmanuel Broussolle de m'avoir permis d'intégrer son service en tant que neuropsychologue. Monsieur Broussolle, j'ai, grâce à vous, occupé une position extrêmement privilégiée pour mener le travail que je présente dans les pages qui suivent.

Il est une personne sans qui ce manuscrit n'aurait bien entendu jamais vu le jour... Philippe Boulinguez, je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir encadré mes premiers stages de recherche puis d'avoir accepté de superviser mon travail doctoral lorsque je suis revenue frapper à la porte du laboratoire, mon diplôme de neuropsychologue en poche. Je savais que l'ajout d'une activité recherche à une activité clinique n'allait pas être de tout repos mais je voulais à tout prix cultiver cette double compétence. Merci donc de m'avoir permis d'aller au bout de mon projet ; ce fut une expérience riche et de laquelle j'ai beaucoup appris.

Si je peux aujourd'hui présenter cette thèse, c'est aussi grâce aux talents d'ingénierie de Guillaume Lio et parce que j'ai bénéficié de l'incalculable soutien logistique et amical de Marion Albares et Marion Criaud. Merci à vous trois. Je salue aussi tous les membres du laboratoire croisés au cours de ces années, avec une mention très spéciale pour Michel Desmurget et Bénédicte Ballanger qui ont directement contribué à rendre ce travail possible.

Je tiens également à remercier chacun des participants et les personnels des structures hospitalières qui m'ont permis de réaliser les études que je présente. En particulier, merci à Agnès Bourgeois, au Professeur Stéphane Thobois et au Docteur Alice Poisson pour le volet « maladie de Parkinson ». Merci également à Chloé Duboc, au Professeur Nicolas Franck, au regretté Docteur Patrick Briant, au Docteur Sandrine Foulu, au Docteur Mokhtar Khorchef et au Docteur Caroline Demily pour le volet « Schizophrénie ».

Une pensée pour mes collègues du service de Neurologie C et du Centre Wilson qui ont supporté tour à tour mes élans d'enthousiasme et de découragement au cours de ces derniers mois. Je suis heureuse de travailler à vos côtés.

Certaines rencontres ont un effet très spécial... Je tiens à nommer ici Catherine Rivollet qui m'a fait penser les mots et Céline Borg qui m'a fait confiance.

Enfin et surtout, je remercie très sincèrement Marie, Céline Chaniel, Gaby, Aurèle, Damian, Mathilde, Thomas, Lulu et mes parents. J'ai tenté de trouver une formule qui soit à la hauteur du soutien infaillible que vous m'avez apporté et de l'affection que j'ai pour vous, en vain. Ce que j'ai à vous dire ne tiendrait pas dans les 232 pages qui suivent...

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
AVANT-PROPOS	19

Partie 1 - La symptomatologie exécutive : une clinique hétérogène sous-tendue par des dysfonctionnements multiples ?..... 21

Chapitre 1 - L'hétérogénéité des troubles exécutifs : enjeux cliniques et difficultés conceptuelles 23

1 Neuropsychologie clinique du syndrome dysexécutif : exploration des dissociations symptomatologiques classiques.....	23
1.1 Les symptômes « cognitifs » et « moteurs ».....	24
1.2 Les symptômes « hyper-productifs » et « hypo-productifs »	25
1.3 Les symptômes « chauds » et « froids »	26
1.4 Les symptômes « cognitifs » et « comportementaux »	27
2 Modélisations neurocognitives du fonctionnement exécutif	29
2.1 Les modèles macroscopiques	29
2.2 La modulation du niveau de contrôle cognitif.....	30
2.3 Hiérarchisation anatomo-fonctionnelle des mécanismes exécutifs.....	32

Chapitre 2 – Les mécanismes du contrôle inhibiteur de l'action 39

1 Le contrôle exécutif de l'action	39
2 L'inhibition au cœur du contrôle exécutif de l'action.....	41
2.1 Diversité des processus inhibiteurs.....	41
2.2 Le rôle de l'inhibition dans la production d'action.....	43
3 De la difficulté à investiguer les mécanismes exécutifs du contrôle de l'action	44
3.1 Les paradigmes expérimentaux sont équivoques.....	45
3.2 Les marqueurs psychophysiques sont équivoques.....	47
3.3 Les méthodes anatomo-fonctionnelles sont équivoques	48
4 Les modèles classiques sont incomplets	51
4.1 Les approches « classiques » réactives et sélectives	51
4.2 La face cachée du contrôle inhibiteur de l'action : les mécanismes proactifs	54
4.3 Des mécanismes non sélectifs ?	56

Chapitre 3 - Le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action 61

1 Le contrôle inhibiteur proactif : un mécanisme de contrôle tonique et contextuel	61
1.1 Le verrouillage anticipé de l'action	61
1.1.1 Principe de l'inhibition proactive non sélective.....	61
1.1.2 Mise en évidence expérimentale dans les situations à forte contrainte de contrôle.....	62
1.1.3 Exploration par l'analyse du signal BOLD	64
1.2 Modulation proactive de l'excitabilité des réseaux d'inhibition réactive automatique	64
1.2.1 Exploration dynamique par électroencéphalographie.....	64
1.2.1 Modélisation cognitive.....	69
1.3 Les questions en suspens.....	70
2 Le contrôle inhibiteur proactif : un pivot des fonctions exécutives ? (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°1)	71
2.1 Arguments en faveur de l'implication du contrôle inhibiteur proactif dans l'implémentation et le maintien des règles d'actions.....	71
2.2 Contraintes méthodologiques	73
2.3 Matériel et méthode	74
2.3.1 Participants	74
2.3.2 La tâche de temps de réaction de choix manipulant la sélection contextuelle de règles d'action.....	75
2.3.3 Analyse spectrale de la période pré-stimulus.....	77
2.3.4 Corrélations psychophysiques.....	80
2.4 Résultats.....	80
2.5 Discussion : Le réseau inhibiteur proactif est impliqué dans le maintien des règles d'action dans des tâches exécutives complexes non manuelles.....	87
3 Intérêt du modèle du contrôle inhibiteur proactif pour la compréhension de l'hétérogénéité des troubles exécutifs.....	92

3.1	Variabilité des capacités exécutives et des modes de contrôle.....	92
3.2	Arguments en faveur d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif dans les pathologies exécutives	93
3.2.1	Perturbation de l'activité cérébrale intrinsèque.....	93
3.2.2	Association de troubles dans des tâches de contrôle exécutif diverses	94
3.2.3	Modulation du comportement : au-delà de l'impulsivité	96

Partie 2 - L'hypothèse du dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif de l'action dans la maladie de Parkinson99

Chapitre 1 – La maladie de Parkinson : un modèle d'hétérogénéité clinique101

1	Description et évaluation classique des principaux symptômes.....	101
1.1	Symptômes dits « moteurs »	102
1.1.1	Description des principaux symptômes moteurs.....	102
1.1.2	L'akinésie : un symptôme hypo-productif qui pose des problèmes de définition et de mesure.....	103
1.2	Symptômes dits « psycho-comportementaux »	104
1.2.1	Description des principaux symptômes psycho-comportementaux	104
1.2.2	Dissociations et associations des symptômes psycho-comportementaux.....	106
1.3	Symptômes dits « cognitifs »	107
1.3.1	Sévérité des symptômes cognitifs	107
1.3.2	Le profil cognitif est dominé par les symptômes exécutifs.....	108
1.4	Co-occurrence des symptômes hypo-productifs et exécutifs.....	108
2	Complexité des mécanismes physiopathologiques.....	109
2.1	La dégénérescence neuronale n'affecte pas uniquement la voie dopaminergique nigro-striée.....	110
2.1.1	Les dysfonctionnements cérébraux sont topographiquement étendus.....	110
2.1.2	Les dysfonctionnements neurochimiques sont multiples	111
2.2	Modification de la neurotransmission cérébrale	113
2.2.1	Modulation du taux de décharge des noyaux gris centraux : un modèle dominant mais parcellaire.....	113
2.2.2	Les autres anomalies de transmission de l'information soulignent le rôle clé du noyau sous-thalamique dans la physiopathologie de la maladie.....	114
2.3	Au-delà des noyaux gris centraux : la modification de l'activité corticale	115
3	Les thérapeutiques modifient l'expression clinique de la maladie	116
3.1	Traitements pharmacologiques dopaminergiques	116
3.1.1	Mode d'action et effets cliniques généraux.....	116
3.1.2	Explication des effets cognitifs et comportementaux de la dopathérapie.....	117
3.2	La stimulation cérébrale profonde.....	118
3.2.1	Principes et effets cliniques généraux	118
3.2.2	Facteurs explicatifs de l'hétérogénéité des résultats concernant l'effet clinique de la SCP-NST.....	119
3.2.3	Effet physiologique de la SCP-NST	121

Chapitre 2 – Dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°2)123

1	La difficulté à initier des actions relève-t-elle d'un trouble exécutif ?.....	123
1.1	Contraintes méthodologiques	125
1.2	Matériel et méthode	127
1.3	Analyses statistiques.....	129
1.4	Résultats.....	129
1.5	Discussion : l'akinésie, un symptôme de dé-automatisation.....	130
2	La difficulté à initier des actions relève-t-elle d'un trouble dopaminergique ?.....	131
2.1	Matériel et méthode	132
2.2	Analyses statistiques.....	132
2.3	Résultats.....	133
2.4	Discussion : l'akinésie, un symptôme non dopaminergique.....	134
3	La difficulté à initier des actions relève-t-elle de l'activité du noyau sous-thalamique ?.....	136
3.1	Matériel et Méthode	137
3.2	Analyses statistiques.....	138
3.3	Résultats.....	138
3.4	Discussion : La SCP-NST favorise la réactivité automatique aux stimuli en annulant l'implémentation anormale du contrôle inhibiteur proactif.....	140

Chapitre 3 – Modulations de l'activité corticale induite par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique143

1	Corrélat neurophysiologiques des traits impulsifs des patients parkinsoniens traités par SCP-NST (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°3)	143
1.1	La SCP-NST favorise-t-elle les comportements impulsifs ?.....	144
1.2	Contraintes méthodologiques	145
1.3	Méthode.....	147

1.3.1	Participants	147
1.3.2	Evaluation des comportements impulsifs	148
1.3.3	Acquisition et traitement des données EEG	150
1.3.4	Localisation des contacts de stimulation	151
1.4	Analyses statistiques	152
1.5	Résultats	152
1.5.1	Description de la population clinique	152
1.5.2	Relation entre activité spectrale au repos et traits de personnalité impulsifs	153
1.5.3	Effets des facteurs susceptibles de moduler les traits de personnalité impulsifs des patients	155
1.6	Discussion : certains traits impulsifs des patients neuro-stimulés sont liés à une modulation d'activité corticale dans le réseau du contrôle inhibiteur proactif	157
2	Effet de la SCP-NST sur les mécanismes du contrôle inhibiteur proactif dans une tâche exécutive complexe (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°4)	160
2.1	Arguments en faveur du rôle du NST dans l'implémentation et le maintien de règles d'action	161
2.2	Matériel et méthode	162
2.2.1	Participants	162
2.2.2	Méthode générale d'évaluation	162
2.2.3	Tâche de temps de réaction de choix manipulant la sélection contextuelle de règles d'action	164
2.2.4	Analyse spectrale de la période pré-stimulus	164
2.3	Résultats	166
2.4	Discussion : la SCP-NST ne module pas le contrôle inhibiteur proactif dans une tâche exécutive complexe basée sur le changement de règles d'action	170

Partie 3 – Synthèse et perspectives.....173

Chapitre 1 – Les mécanismes neurocognitifs du contrôle de l'action revisités.....175

1	Modélisation cognitive du contrôle de l'action : l'inhibition proactive non sélective est un mécanisme exécutif central	175
2	Modélisation anatomo-fonctionnelle	176
2.1	Le cortex frontal médian : une structure clé du contrôle inhibiteur	176
2.2	Le cortex cingulaire antérieur : une structure impliquée dans des mécanismes toniques et globaux	177
2.3	Le <i>precuneus</i> et le noyau sous-thalamique : des structures au carrefour des traitements exécutifs et sensori-moteurs	177
3	Bases neurochimiques du contrôle inhibiteur proactif : des mécanismes noradrénergiques ?	178
4	Vieillesse normale du contrôle proactif de l'action	179

Chapitre 2 – Conséquences et perspectives pour la compréhension et la prise en charge de la maladie de Parkinson.....181

1	Physiopathologie des troubles du contrôle de l'action dans la maladie de Parkinson	181
1.1	La réduction des actions : une origine exécutive plutôt que motrice ?	181
1.2	Les multiples facettes des comportements impulsifs et akinétiques/apathiques	182
2	(Re)Définition et (ré)évaluation des symptômes	184
3	Perspectives thérapeutiques	185
3.1	Techniques rééducatives	185
3.2	Stimulation cérébrale	185
3.3	Traitements pharmacologiques non dopaminergiques : la piste noradrénergique	187

Chapitre 3 – Tentative de généralisation du modèle dans un autre contexte clinique : exemple de la schizophrénie (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°5)

1	Les patients schizophrènes présentent des symptômes hypo- et hyper-productifs qui pourraient relever d'un trouble du contrôle inhibiteur	190
1.1	Hétérogénéité des présentations cliniques	190
1.2	Les dysfonctionnements neurocognitifs affectent le contrôle de l'action	190
1.3	Complexité du lien entre dysfonctionnement du contrôle de l'action et symptômes cliniques	191
2	Matériel et méthode	193
3	Analyses statistiques	195
4	Résultats	197
5	Discussion : les dysfonctionnements du contrôle inhibiteur proactif sont fréquents mais ne sont pas associés aux dimensions symptomatologiques	198

CONCLUSION GÉNÉRALE..... 201

RÉFÉRENCES..... 203

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 : Description clinique du syndrome dysexécutif par le Groupe de REflexion sur les Fonctions EXécutives	24
Tableau 2 : Estimation de la localisation des dix-huit composantes indépendantes reproductibles	83
Tableau 3 : Puissance spectrale relative pré- <i>stimulus</i> dans chacune des composantes indépendantes sélectionnées.....	85
Tableau 4 : Etudes en faveur d'un dysfonctionnement des aires corticales et d'anomalies au niveau des bandes de fréquences susceptibles d'être impliquées dans contrôle inhibiteur proactif.....	94
Tableau 5 : Etudes en faveur d'un dysfonctionnement comportemental dans les paradigmes du contrôle exécutif de l'action pour différentes pathologies	95
Tableau 6 : Etudes qui associent un dysfonctionnement des aires corticales et des bandes de fréquences susceptibles d'être impliquées dans le contrôle inhibiteur proactif à des comportements hyper ou hypo productifs	97
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par dopathérapie qui réalisent la tâche de détection de cible	127
Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par SCP-NST qui réalisent la tâche de détection de cible	138
Tableau 9 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients pour lesquels l'activité EEG corticale au repos est enregistrée	149
Tableau 10 : Corrélations entre les traits d'impulsivité (z-scores obtenus à l'échelle <i>UPPS-P</i>) et l'estimation de la localisation des contacts de stimulation.....	156
Tableau 11 : Corrélations entre les traits d'impulsivité (z-scores obtenus à l'échelle <i>UPPS-P</i>) et différents facteurs cliniques et démographiques.....	157
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par SCP-NST qui réalisent la tâche de sélection de règles d'action.....	163
Tableau 13 : Estimation de la localisation des composantes indépendantes reproductibles chez les participants contrôles et les patients parkinsoniens.....	168
Tableau 14 : Puissance spectrale relative des composantes frontales médiales pendant la période pré- <i>stimulus</i>	169
Tableau 15 : Proposition de classification des troubles du contrôle de l'action dans la maladie de Parkinson.....	183
Tableau 16 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients schizophrènes.....	194
Tableau 17 : Répartition des participants dans les trois profils de performance.....	197
Tableau 18 : Effet du profil de performance sur les caractéristiques cliniques de la maladie.....	198

Figures

Figure 1 : Exemples de modèles du contrôle cognitif basés sur le gradient rostro-caudal.....	33
Figure 2 : Modélisation des systèmes dynamiques sous-tendant le contrôle cognitif d'après Cocchi <i>et al.</i> (2013b) et Dosenbach <i>et al.</i> (2007)	33
Figure 3 : Principaux réseaux fonctionnels.....	34
Figure 4 : Description des principales boucles cortico-sous-corticales : circuits moteur, associatif et limbique	35
Figure 5 : Description des voies directe, indirecte et hyperdirecte	36
Figure 6 : Les différentes formes d'inhibition se lon Bari et Robbins (2013).....	42
Figure 7 : Représentation schématique du modèle de préparation du mouvement de Duque <i>et al.</i>	44
Figure 8 : Principaux paradigmes expérimentaux utilisés pour évaluer le contrôle exécutif de l'action.	46
Figure 9 : Représentation graphique du race model interactif dans une tâche de Stop (Boucher, Palmeri, Logan, & Schall, 2007).	51
Figure 10 : Architecture du <i>dual-process model</i>	52
Figure 11 : Méta-analyses des études IRMf investiguant les substrats cérébraux du contrôle sélectif et réactif de l'action.....	54
Figure 12 : Réseau sous-tendant l'inhibition proactive sélective et réactive globale dans une tâche de Stop d'après une analyse en composantes indépendantes des données d'IRMf.....	55
Figure 13 : Schéma des substrats cérébraux du contrôle proactif et réactif de l'interférence en mémoire de travail d'après les données disponibles dans la littérature	56
Figure 14 : Substrats corticaux du modèle <i>What When Whether</i> des actions intentionnelles.....	57
Figure 15 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base permettant la facilitation et l'inhibition des différents patterns moteurs.	58
Figure 16 : 'Hold your horses', un modèle du réseau neuronal des ganglions de la base	58
Figure 17 : Circuits fronto-sous-corticaux hypothétiques contrôlant la suppression de la réponse d'après Aron (2011).....	59
Figure 18 : Modèle d'inhibition proactive non sélective	62
Figure 19 : Mise en évidence expérimentale des mécanismes inhibiteurs proactifs non-sélectifs	63
Figure 20 : Marqueurs physiologiques de l'activation automatique et de l'inhibition automatique de réponse.....	67
Figure 21 : Réseau cérébral du contrôle proactif des réponses dans une tâche de Go-NoGo révélé par l'analyse en composante indépendante de données EEG	68
Figure 22 : Représentation synthétique des connections fonctionnelles entre les différentes sources et bande d'activité identifiées.....	68
Figure 23 : Modèle du contrôle proactif de l'inhibition automatique réactive.	69
Figure 24 : Procédure expérimentale de la tâche de temps de réaction de choix manipulant la sélection contextuelle de règles d'action	76
Figure 25 : Profil de performance comportementale typiquement observée dans les paradigmes de <i>task-switching</i>	77
Figure 26 : Performance comportementale des participants contrôles dans la tâche de sélection de règles d'action (temps de réponse).	81
Figure 27 : Illustration de la méthode de sélection des composantes indépendantes	82
Figure 28 : Activité des composantes 1, 2 et 8 pendant la période pré- <i>stimulus</i> dans la tâche de sélection de règles d'action	84
Figure 29 : Corrélations linéaires entre les temps de réponse et la puissance de l'activité spectrale relative pré- <i>stimulus</i>	86
Figure 30 : Estimation de la localisation des sources génératrices de l'activité <i>beta</i> responsable du contrôle proactif non-sélectif dans différentes tâches expérimentales.	88
Figure 31 : Représentation schématique des données anatomo-fonctionnelles issues des travaux menés dans le cadre du modèle d'inhibition proactive et du modèle <i>What When Whether</i>	89

Figure 32 : Représentation schématique des potentiels dysfonctionnements du contrôle inhibiteur proactif non sélectif dans les pathologies exécutives.	96
Figure 33 : Expansion topographique des lésions histopathologiques au cours de la maladie de Parkinson.	111
Figure 34 : Modifications de l'activité des ganglions de la base induites par la maladie de Parkinson selon le <i>rating model</i>	113
Figure 35 : Représentation schématique de l'hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson	123
Figure 36 : Mise en évidence des mécanismes inhibiteurs proactifs non sélectifs par l'analyse des données comportementales obtenues dans une tâche de détection de cible.....	126
Figure 37 : Effet de la maladie de Parkinson sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible.....	130
Figure 38 : Effet du traitement dopaminergique sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible	133
Figure 39 : Modulation de l'activité cérébrale sous tendant le contrôle proactif non sélectif par l'augmentation de l'activité noradrénergique dans la population contrôle (à gauche) et dans la maladie de Parkinson (à droite)	135
Figure 40 : Effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible	139
Figure 41 : Effet combiné de la clonidine et de la SCP-NST sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible.	141
Figure 42 : Illustration schématique du cadre de travail concernant l'étude des modulations de l'activité corticale induites par la SCP-NST	143
Figure 43 : Illustration des artefacts de la SCP-NST et de la technique de filtrage.....	147
Figure 44 : Répartition des scores des patients à l'échelle <i>UPPS-P</i> en fonction des données normatives..	153
Figure 45 : Corrélations entre l'activité spectrale au repos et les z-scores obtenus à l'échelle <i>UPPS-P</i>	154
Figure 46 : Effet des antécédents de comportement impulsifs-compulsifs pathologiques sur les traits de personnalité impulsifs après SCP-NST.....	155
Figure 47 : Localisation des contacts de stimulation actifs.....	156
Figure 48 : Performance comportementales des patients traités par SCP-NST et des participants contrôles appariés en âge dans la tâche de sélection de règles d'action	167
Figure 49 : Activité de la composante médiale frontale commune aux deux groupes avant l'apparition des <i>stimuli</i> de la tâche de sélection de règles d'action.....	170
Figure 50 : Illustration schématique des effets respectifs de la médication dopaminergique et de la SCP-NST sur les capacités de contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson.....	182
Figure 51 : Proposition de correspondances entre les phénomènes apathiques et impulsifs en fonction des différents mécanismes neurocognitifs de contrôle de l'action.....	184
Figure 52 : Principe de stimulation en « boucle fermée » permettant d'adapter en temps réel les paramètres de stimulation du cortex.....	186
Figure 53 : Détermination du profil normal, hyporéactif et hyperéactif des participants dans la tâche de détection de cible	196

LISTE DES ABRÉVIATIONS¹

ACI : analyse en composantes indépendantes	OFF : absence de traitement
AMS : aire motrice supplémentaire	OFF-DBS : neurostimulation à l'arrêt
ANOVA : analyse de la variance	OFF-MED : traitement dopaminergique à l'arrêt
C-BLOCK : bloc d'essais sans incertitude (la règle d'action est toujours la même) dans la tâche de sélection de règles d'action	ON : présence de traitement
CCA : cortex cingulaire antérieur	ON-DBS : neurostimulation en marche
CFI : cortex frontal inférieur	ON-MED : traitement dopaminergique en cours
CI : composantes indépendantes	Pré-AMS : aire motrice pré-supplémentaire
CIC : comportements impulsifs - compulsifs	PURE : bloc d'essais sans incertitude (les essais ne sont jamais indicés) dans la tâche de détection de cible
CMS : complexe moteur supplémentaire	TCL-MP : trouble cognitif léger de la maladie de Parkinson
CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral	TEP : tomographie par émission de positons
CTOA-150 : essai pour lequel l'intervalle entre l'indice et la cible est de 150 ms dans la tâche de détection de cible	TR : temps de réponse
CTOA-350 : essai pour lequel l'intervalle entre l'indice et la cible est de 350 ms dans la tâche de détection de cible	SANS : <i>Scale for Assessment of Negative Symptoms</i>
CTOA-550 : essai pour lequel l'intervalle entre l'indice et la cible est de 550 ms dans la tâche de détection de cible	SAPS : <i>Scale for Assessment of Positive Symptoms</i>
CTRL : groupe de participants contrôles	SCHIZ : groupe de patients schizophrènes
Cue-Target : essai indicé dans la tâche de détection de cible	SCP : stimulation cérébrale profonde
DMN : <i>default mode network</i>	SCP-NST : stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique
DMC : <i>dual mechanism of control</i>	U-BLOCK : bloc d'essais avec incertitude (la règle d'action varie en fonction des essais) dans la tâche de sélection de règles d'action
EEG : électroencéphalographi(que)	UPDRS : <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
GREFEX : groupe de réflexion sur les fonctions exécutives	UPPS-P : échelle d'impulsivité base sur 5 facteurs (urgence positive, urgence négative, persévérance, préméditation, recherché de sensation)
IRM : imagerie par résonance magnétique	PD : groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	
MIXED : bloc d'essais avec incertitude (les essais sont indicés ou non) dans la tâche de détection de cible	
No-Cue : essais non indicé dans la tâche de détection de cible	
NST : noyau sous-thalamique	

¹ Les abréviations listées ici correspondent au corps du texte. Des abréviations spécifiques peuvent être utilisées dans les illustrations, leur signification est alors précisée dans la légende.

« C'est une vaine ambition que de tâcher de ressembler à tout le monde, puisque tout le monde est composé de chacun et que chacun ne ressemble à personne. »

André Gide

AVANT-PROPOS

Les troubles exécutifs se caractérisent par une importante **hétérogénéité clinique**, notamment en ce qui concerne la richesse des actions produites. Cela rend leur modélisation extrêmement complexe. D'ailleurs, les données recueillies via les tâches cognitives issues des approches classiques sont hautement conflictuelles. Il s'avère que les modèles du contrôle de l'action se sont sensiblement diversifiés ces dernières années, levant le voile sur des processus ignorés jusqu'alors. On assiste en particulier à un déplacement du focus attentionnel vers des processus qui interviennent en amont de l'occurrence des *stimuli* environnementaux auxquels nous réagissons. Le modèle du contrôle inhibiteur proactif et non sélectif s'inscrit dans ce cadre. Il stipule que **le contrôle inhibiteur représente un état par défaut, i.e. impliqué dans toute situation exécutive. Son dysfonctionnement pourrait induire des symptômes hyper-productifs liés à la désinhibition et l'impulsivité, mais également de façon moins intuitive des symptômes hypo-productifs (e.g. apathie, trouble de l'initiation).** Le travail présenté dans ce document vise à **tester la pertinence de ces hypothèses.**

Pour cela, nous revenons tout d'abord en détail sur les caractéristiques de la symptomatologie exécutive et référons leur interprétation aux modèles neurocognitifs du contrôle inhibiteur de l'action. Au cours de cette première partie, nous montrons que les arguments expérimentaux en faveur du modèle proactif non sélectif ne concernent à l'heure actuelle qu'une partie circonscrite des situations exécutives (*i.e.* restriction d'action manuelle simple dans des tâches d'inhibition de réponse). Nous testons donc **la généralisation du modèle à des situations exécutives complexes.**

Dans un second temps, nous nous référons à un modèle pathologique spécifique, à savoir la **maladie de Parkinson**. Nous nous intéressons plus spécifiquement à la variabilité symptomatologique intra-individuelle induite par les traitements médicamenteux et chirurgicaux de cette maladie neurodégénérative. Les données cliniques recueillies au cours de cette seconde partie apportent, en retour, des informations utiles à la modélisation neurocognitive du fonctionnement normal du contrôle de l'action.

L'ensemble des données présentées dans ce travail est discuté au cours d'une dernière partie qui comporte non seulement **la synthèse** des principales avancées et questions en suspens, mais également une illustration empirique des perspectives cliniques et thérapeutiques amorcées par nos travaux.

PARTIE 1 - LA SYMPTOMATOLOGIE EXÉCUTIVE : UNE CLINIQUE HÉTÉROGÈNE SOUS-TENDUE PAR DES DYSFONCTIONNEMENTS MULTIPLES ?

Suite aux observations *princeps* de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle (Harlow, 1868; Jastrowitz, 1888; Welt, 1888), la formalisation du syndrome frontal et de ses bases neuro-anatomiques prend son essor dans les années 1960 avec notamment les célèbres travaux de Luria (1969; *e.g.* Allain & Le Gall, 2008; Seron, 2009). Le phénotype d'abord décrit comme étant typiquement lié aux lésions corticales préfrontales va ensuite être rapproché de celui observé dans le cadre d'autres lésions, en particulier au niveau des ganglions de la base, pour constituer ce qu'on appelle aujourd'hui le syndrome dysexécutif. Celui-ci est actuellement considéré comme caractéristique de nombreuses entités pathologiques (Hoffmann, 2013).

Dans une acception très large, le syndrome dysexécutif correspond à un changement de la personnalité, du fonctionnement émotionnel, de la motivation, du comportement ainsi que des capacités cognitives du patient (Chan, 2001). Il s'agit d'une perturbation des fonctions exécutives, elles-mêmes se référant à un ensemble de processus dont le rôle principal est de faciliter l'adaptation du sujet aux situations nouvelles et/ou complexes, quand les habilités cognitives sur-apprises ne sont plus suffisantes (Seron, Van der Linden, & Andrès, 1999). Un problème majeur pour l'interprétation de ces dysfonctionnements est l'absence d'une théorie cognitive consensuelle des fonctions exécutives. Elles sont souvent assimilées à une méta-fonction intégrant divers mécanismes de contrôle qui modulent les opérations d'autres processus cognitifs, et par là même la dynamique de la cognition humaine. Selon certains auteurs (*e.g.* Miyake et al., 2000 ; Hofmann, Schmeichel, & Baddeley, 2012), les fonctions exécutives de base seraient regroupées en trois catégories : les opérations liées à la mémoire de travail (*i.e. updating*), les opérations liées à la suppression délibérée des actions impulsives (*i.e. inhibition*), et la capacité à changer d'état de préparation mentale ou de règle d'action lorsque le contexte l'exige (*i.e. task switching*). Cette description s'avère toutefois insuffisante. Par exemple, le concept de fonctions exécutives se confond parfois avec le concept d'attention, dans le sens où certains auteurs évoquent l'existence de fonctions attentionnelles de contrôle sous-tendues par les régions cérébrales les plus antérieures (*e.g.* Petersen & Posner, 2012). Par ailleurs, les travaux actuels en neurosciences utilisent plus volontiers le terme de contrôle cognitif pour se référer à la capacité à coordonner des pensées et actions en lien avec les buts internes du sujet (Koechlin, Ody, & Kouneiher, 2003; Miller & Cohen, 2001) et l'adaptation des comportements humains au sein d'environnements changeants (*e.g.* Huster et al., 2013). Des définitions plus élaborées (*e.g.* Baddeley, 2000 ; Friedman, & Miyake, 2004 ; Jurado, & Rosselli, 2007) ne permettent pas de résorber les problèmes liés aux interactions fonctionnelles entre les composantes, ou aux nuances et redondances conceptuelles et/ou sémantiques. De fait, bien que les travaux de modélisation cognitive chez le sujet sain se multiplient, la modélisation de la symptomatologie dysexécutive reste sujette à controverses.

Notre point de départ dans ce large débat est le cadre nosographique que propose l'approche neuropsychologique. Nous mettons ainsi en évidence ce qui semble être une caractéristique centrale de ce type de dysfonctionnement : l'hétérogénéité clinique. Nous soulignons cependant la difficulté des modèles à intégrer ce phénomène. Nous proposons donc de l'appréhender via une perspective fonctionnelle qui met l'accent sur la dynamique cognitive et neurale. Loin de prétendre à une interprétation exhaustive des fonctionnements et dysfonctionnements exécutifs, nous circonscrivons notre propos au contrôle de l'action motrice. Cet aspect, tout à fait partiel des mécanismes exécutifs, illustre particulièrement bien la nécessité d'affiner la modélisation cognitive des fonctions exécutives dans le but de comprendre l'hétérogénéité des manifestations dysexécutives.

CHAPITRE 1 - L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TROUBLES EXÉCUTIFS : ENJEUX CLINIQUES ET DIFFICULTÉS CONCEPTUELLES

« Previous to his injury, though untrained in the schools, he [Phineas Gage] possessed a well-balanced mind, and was looked upon by those who know him as a shrewd, smart business man, very energetic and persistent in executing all his plans of operation. In this regard his mind was radically changed, so decidedly that his friends and acquaintances said he was “no longer Gage”. [...] The equilibrium or balance, so to speak, between his intellectual faculties and animal propensities, seems to have been destroyed. He is fitful, irreverent, indulging at times in the grossest profanity [...], manifesting but little deference for his fellows, impatient of restraint or advice when it conflicts with his desires, at times pertinaciously obstinate, yet capricious and vacillating, devising many plans of future operation, which are no sooner arranged than they are abandoned in turn of others appearing more feasible.” (Harlow, 1868)

“If the patient’s hands are lying on top of his blanket, he can respond to the command, “Lift the hand” without difficulty. However, during the performance of the second or third trial, symptoms of inactivity may appear; the movements slow down, the hands are not lifted as high, and after several repetitions of the orders the movements may be fully discontinued” (Luria, 1973)

Ces deux célèbres descriptions cliniques que nous proposons en ouverture de ce chapitre illustrent la diversité des symptômes consécutifs à une lésion préfrontale. Ils relèvent pourtant tous d'un dysfonctionnement exécutif dans le sens où ils compromettent l'adaptation du patient à son environnement. L'hétérogénéité symptomatologique est centrale dans le syndrome dysexécutif. Cette caractéristique complique sa compréhension, tant au niveau de sa description clinique que de sa modélisation neurocognitive.

1 NEUROPSYCHOLOGIE CLINIQUE DU SYNDROME DYSEXÉCUTIF : EXPLORATION DES DISSOCIATIONS SYMPTOMATOLOGIQUES CLASSIQUES

L'hétérogénéité du syndrome dysexécutif est très nettement apparente dans la définition clinique donnée par le Groupe de REflexion sur les Fonctions EXécutives (GREFEX ; Roussel et Godefroy, 2008) qui nous servira de référence (**Tableau 1**). Pour tenter de mieux appréhender cette symptomatologie dysexécutive, nous empruntons comme point d'entrée la démarche neuropsychologique d'interprétation des troubles cérébraux qui repose sur le principe de la dissociation. Dans les paragraphes qui suivent, nous explorons quatre types de dissociation dont

l'analyse est particulièrement révélatrice des problèmes de description de la symptomatologie dysexécutive.

Tableau 1 : Description clinique du syndrome dysexécutif par le Groupe de REflexion sur les Fonctions EXécutives (Roussel & Godefroy, 2008)

Syndrome dysexécutif comportemental	Syndrome dysexécutif cognitif
Spécifiques	
Hypoactivité globale avec aboulie et/ou apathie et/ou aspontanéité	Inhibition de réponse et attention focalisée
Hyperactivité globale avec distractibilité et/ou impulsivité et/ou désinhibition	Déduction et génération de règles
Stéréotypies et persévérations de règles	Maintien et shifting de règles
Syndrome de dépendance à l'environnement	Stratégies de recherche rapide lexico-sémantique (recherche d'informations)
En faveur ou à l'étude	
Confabulation et paramnésies réductives	Processus mnésiques stratégiques
Anosognosie et anosodiaphorie	Planification et résolution de problèmes
Troubles émotionnels et du comportement social	Coordination de tâches doubles ; attention soutenue et initiation de l'action
Troubles du comportement alimentaire, sexuel et sphinctérien	Aptitudes métacognitives et « théorie de l'esprit »

1.1 LES SYMPTÔMES « COGNITIFS » ET « MOTEURS »

La dissociation entre symptômes « moteurs » (parésie, tremblement, rigidité, spasticité, dystonie, dyskinésie, etc.) et « cognitifs » (trouble du raisonnement, du langage, de la mémoire, etc.)² est prégnante dans la clinique du syndrome dysexécutif même si elle n'y est pas spécifique. L'élément le plus significatif est que ces symptômes sont préférentiellement investigués par des professionnels distincts (le neurologue vs. le neuropsychologue). De plus, dans sa pratique clinique, le neuropsychologue va souvent chercher à s'affranchir des aspects moteurs pour tenter d'isoler les processus mentaux à l'œuvre. C'est par exemple l'objectif des « phases contrôles » dans le *Trail Making Test* ou le test de *Stroop*. En fait, cette tendance dépasse très largement la clinique. À un niveau purement expérimental, beaucoup de travaux cherchent à isoler les mécanismes de bas niveau, spécifiques de la réponse motrice, des mécanismes de haut niveau spécifiques des processus mentaux (cf. page 41).

Cette dissociation est particulièrement questionnable dans le cas des atteintes exécutives. D'abord, la coexistence des deux types de symptômes est très fréquente. Ils sont par exemple tous

² Le terme cognitif se réfère, d'un point de vue étymologique, à l'acquisition et l'utilisation de la connaissance. Les fonctions cognitives sont classiquement associées aux traitements conceptuels par opposition aux traitements émotionnels, sensoriels et moteurs. Elles sont également assimilées à l'activité des aires associatives par opposition aux aires limbiques, motrices et perceptives. Cette dichotomie se double enfin de l'utilisation des qualificatifs de « haut niveau » et de « bas niveau ». Les données empiriques neuroscientifiques montrent cependant que la frontière entre cognition d'une part et émotion, perception et motricité d'autre part, est très floue. Dans une acceptation plus large (à laquelle nous nous référons dans la suite de ce travail, sauf indication contraire explicite), le terme de cognitif prend en compte l'interaction des capacités de raisonnement, de mémoire, de langage, etc. avec les processus émotionnels et sensori-moteur.

deux décrits dans un vaste ensemble de pathologies qualifiées de sous-corticales (maladie de Parkinson, paralysie supranucléaire progressive, maladie de Huntington, maladie de Wilson, etc.) ou frontales (variante comportementale de la démence fronto-temporale, aphasie primaire progressive, sclérose latérale amyotrophique, etc.).

Ensuite, l'action est présente au cœur même de la définition des fonctions exécutives et des mesures psychophysiques sur lesquelles les études neuropsychologiques sont basées. L'étude des dysfonctionnements exécutifs nécessite toujours la production de réponses et c'est sur la base de ces comportements observables - des temps de réponse (TR) ou des pourcentages d'erreurs -, que l'on va inférer l'existence de telle ou telle difficulté. Or, les procédures soustractives mises en œuvre avec l'utilisation de phases contrôles ne permettent pas de prendre en compte la possible interaction entre les aspects dits moteurs et les aspects dits cognitifs.

Il ne s'agit pas de soutenir l'idée selon laquelle les fonctions motrices et exécutives sont interchangeables ou d'avancer l'inutilité d'utiliser les conditions de contrôle des tests psychométriques (au contraire !). Il semble néanmoins que **l'opposition entre aspects moteurs et cognitifs opérée dans l'approche clinique traditionnelle ne permet pas d'étudier l'interaction entre ces deux niveaux de traitement et peut nuire à la compréhension de certains phénomènes exécutifs.**

1.2 LES SYMPTÔMES « HYPER-PRODUCTIFS » ET « HYPO-PRODUCTIFS »

L'observation clinique des patients qui présentent un syndrome dysexécutif fait clairement apparaître une dissociation entre des patients hyper-productifs et d'autres à tendance hypo-productive (Feuchtwanger, 1923 cité dans Allain & Le Gall, 2008). Nous définissons les symptômes hyper-productifs comme l'ensemble des symptômes qui impliquent une production exacerbée de gestes, d'actes et de mots. Ces symptômes se réfèrent aux notions d'impulsivité, de désinhibition comportementale, de moria, de distractibilité, d'hyperactivité, de comportements d'utilisation, de logorrhée, etc. A l'inverse, les symptômes hypo-productifs renvoient aux troubles de l'initiation, à l'apathie, l'aboulie, l'aspontanéité, l'apragmatisme, la réduction de la fluence verbale, la perte de l'auto-activation psychique, etc. Face à ces présentations antinomiques, l'approche modulaire classique invoquerait l'implication de substrats neuronaux différents.

Si cette dissociation semble à première vue évidente, elle recouvre en réalité des phénomènes plus complexes. Il faut d'abord mentionner qu'un même cadre physiopathologique peut donner lieu à une hétérogénéité inter-individuelle et intra-individuelle. Le premier cas est illustré par la schizophrénie ou la variante comportementale de la démence fronto-temporale, deux pathologies dans lesquelles on retrouve à la fois des patients désinhibés ou en retrait. Le second cas est particulièrement bien illustré par la maladie de Parkinson. Dans cette pathologie, la présence d'une apathie et d'un trouble du contrôle des impulsions ont respectivement été associés à des états hypo-dopaminergiques ou hyper-dopaminergiques (Sinha, Manohar, & Husain, 2013). Ensuite, l'association de symptômes hyper- et hypo-productif à un même moment, chez un même patient, n'est pas rare. Par exemple, il a été largement décrit que, dans le cadre des syndromes parkinsoniens, apathie et impulsivité peuvent coexister à un même moment chez un même patient (Burrell, Hodges, & Rowe, 2014). Ce type de résultat questionne l'idée de substrats neuronaux qui n'entretiendraient aucun lien entre eux.

Ces données contradictoires soulèvent évidemment le problème de la définition des symptômes dysexécutifs. Il semble que la description de la symptomatologie dysexécutive renvoie à de nombreux termes plus ou moins redondants dont les acceptions diffèrent en fonction des études. À titre d'illustration (mais aussi parce que nous travaillerons par la suite plus en détail sur ce type de symptôme), intéressons-nous à la question de l'impulsivité. Elle peut être définie comme un ensemble d'actions « pauvrement conçues, prématurément exprimées, excessivement risquées, ou inappropriées à la situation et dont le résultat est souvent indésirable » (Evenden, 1999). Les revues de la littérature (Bari & Robbins, 2013; Evenden, 1999) insistent sur l'hétérogénéité de ce concept qui peut recouvrir des réalités aussi différentes que les troubles du contrôle des impulsions (jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsifs), la recherche de sensations ou la prise de risques, la production anticipée d'actions, la non-prise en compte des conséquences dans le choix des actes, la réalisation d'un choix précipité dans une situation de prise de décision, etc. Le recours à l'une ou l'autre des définitions a des conséquences directes sur les méthodes d'évaluation des symptômes, le choix du *design* des tâches expérimentales (*cf.* pages 41, 45), et donc des résultats obtenus.

L'étude de la dissociation des symptômes hyper- et hypo-productifs conduit donc à questionner (1) le fait qu'ils puissent être systématiquement opposables et (2) l'existence de substrats neuronaux strictement indépendants tant ces symptômes coexistent dans un même cadre physiopathologique. Ces deux propositions ne sont pas mutuellement exclusives.

1.3 LES SYMPTÔMES « CHAUDS » ET « FROIDS »

Les symptômes « chauds » correspondent ici à des fonctions qui impliquent des processus émotionnels et/ou motivationnels, par opposition aux autres fonctions dites « froides » qui ne le feraient pas. Ces dernières sont souvent qualifiées de « cognitives » (au sens restreint du terme). Bien évidemment, la mise en opposition de ces termes appelle à une discussion sur la place attribuée à l'émotion dans l'étude des processus mentaux. En particulier, la description de patients souffrant de lésions préfrontales orbito-médiales qui réussissent parfaitement les tests exécutifs classiques mais se trouvent en échec dans la vie réelle pour faire des choix bénéfiques sur le long terme, va à l'encontre d'une telle opposition. Les hypothèses explicatives de cette « myopie du futur », à l'instar des célèbres marqueurs somatiques (Bechara *et al.*, 1994; Damasio, 1996), appuient l'idée selon laquelle des processus émotionnels et motivationnels sont indispensables pour mener à bien certaines tâches exécutives. Cette perspective est à rapprocher des travaux qui portent plus largement sur la récompense dans la prise de décision et l'adaptation du comportement en fonction des renforcements positifs et/ou négatifs (*e.g.* Dunn, Dalgleish, & Lawrence, 2006).

Ainsi, l'idée d'une organisation modulaire du cortex frontal et d'une dissociation fonctionnelle entre le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) qui seraient spécialisé dans le contrôle cognitif « froid » et le cortex préfrontal ventro-médian qui serait requis pour mener à bien des tâches exécutives émotionnelles est largement répandue. Elle reçoit l'appui d'arguments d'études lésionnelles (Glascher *et al.*, 2012; Robinson *et al.*, 2014) et de neuro-imagerie (Rushworth *et al.*, 2011). Néanmoins, elle se heurte à des données contradictoires quant au rôle de certaines régions, en particulier le cortex cingulaire antérieur (CCA ; Gasquoin, 2013; Glascher *et al.*, 2012). L'étude de la dissociation entre symptômes « chauds » et « froids » soulève donc la question de la multiplicité des fonctions attribuées à une région cérébrale donnée.

1.4 LES SYMPTÔMES « COGNITIFS » ET « COMPORTEMENTAUX »

Un autre niveau de dissociation largement rapporté en clinique est celui qui distingue les symptômes dits « cognitifs » des symptômes dits « comportementaux » (**Tableau 1**). Le sens de ces termes est peu détaillé dans la littérature qui s'intéresse à ce type de dissociation (Godefroy *et al.*, 2010). Leur définition semble étroitement liée à leur méthode d'investigation. Les premiers sont repérés dans les tests psychométriques, les seconds se réfèrent à la vie quotidienne et sont principalement répertoriés via des questionnaires. Dans une large étude portant sur plus de 400 patients, Godefroy *et al.* (2010) retrouvent ces symptômes de manière dissociée chez plus de la moitié des patients qui présentent un syndrome dysexécutif. Ce résultat appelle des commentaires d'ordre méthodologique et conceptuel.

Les méthodes d'investigation très différentes questionnent l'existence d'une telle dissociation. En particulier, la difficulté des tests de laboratoire, dont chaque paramètre est contrôlé, à mettre le patient dans une situation complexe, nouvelle, qui requiert donc la mise en place de processus exécutifs (Lezak, 1982) suggère que les questionnaires pourraient être plus sensibles et mettre en évidence des déficits subtils qui passent inaperçus dans les tests classiques. De même, les résultats obtenus dans des tâches expérimentales peuvent être influencés par des variables inhérentes au *testing* en laboratoire au moment précis de la mesure (fatigue, motivation, etc.). *A contrario*, la fiabilité des questionnaires réalisés chez des patients souvent anosognosiques et auprès des proches est à soulever. De multiples biais, tels que la désirabilité sociale, peuvent aussi influencer les réponses aux questionnaires. Enfin et surtout, il faut souligner la mauvaise prise en compte des processus émotionnels et des aspects sociaux dans les tests classiques. De fait, il semble que la dissociation entre trouble cognitif et trouble comportemental recouvre en partie la dissociation anatomo-clinique présentée au paragraphe précédent sous les termes de symptômes « froids » et « chauds » (Sarazin *et al.*, 1998; Slachevsky *et al.*, 2006; Godefroy, 2003).

D'un point de vue conceptuel, la modélisation de la cohérence du fonctionnement humain s'accommode mal de cette dissociation cognitivo-comportementale. Comme le souligne Godefroy (2003), il est en effet plus aisé d'appréhender le comportement comme une manifestation externe, et cliniquement mesurable, d'un dysfonctionnement cognitif (de type trouble de l'attention ou des fonctions exécutives) plutôt que de considérer les aspects cognitifs et comportementaux comme indépendants. Surtout, la discipline « neuropsychologie » comprend dans son appellation même l'idée selon laquelle le comportement observé est le fruit d'opérations cognitives, elles-mêmes sous tendues par l'activité cérébrale.

D'ailleurs, si la définition du GREFEX (**Tableau 1**) fait clairement apparaître l'opposition entre symptomatologie cognitive et comportementale, on remarquera que des items dans chacune de ces dimensions se ressemblent (« *shifting* » et « persévérations »; « inhibition de réponse » et « impulsivité »). Pourtant, les études qui tentent d'associer performance aux tests cognitifs et questionnaires obtiennent des résultats mitigés. Dans une étude sur la validité écologique des tests psychométriques, Burgess *et al.* (1998) mettent bien en évidence l'existence de corrélations entre des troubles dits « comportementaux » et d'autres dits « cognitifs ». Cependant, de telles corrélations restent faibles et ne sont pas toujours retrouvées. Prenons encore une fois l'exemple de l'impulsivité.

Chez les schizophrènes, le lien entre les difficultés d'inhibition dans une tâche expérimentale et l'impulsivité « clinique » mesurée par un auto-questionnaire est difficile à mettre en évidence (Enticott, Ogloff, & Bradshaw, 2008)³. Dans d'autres populations cliniques, le lien entre défaut d'inhibition dans une tâche cognitive et la désinhibition comportementale n'est pas établi (Heflin *et al.*, 2011). Nous aurons l'occasion de discuter plus en détail les liens complexes entre les différentes mesures de l'impulsivité au cours de ce manuscrit.

L'étude de la dissociation cognitivo-comportementale soulève donc un paradoxe : elle semble avoir une réalité clinique alors qu'elle est contraire au principe même de la discipline « neuropsychologie ». Il semble toutefois que la résolution de ce paradoxe soit possible si l'on considère que **la dissociation cognitivo-comportementale vient de l'absence d'outils de mesure adéquats pour faire le lien entre cognition et vie quotidienne**. La plupart du temps, force est de constater que la validité écologique des tests psychométriques est peu étudiée et que la structure factorielle des questionnaires n'est pas toujours évaluée. Surtout, les bases conceptuelles sur lesquelles ils sont construits sont parfois peu claires. La prise en compte de ces éléments semble permettre l'établissement de liens cohérents entre situation expérimentale et comportement (*e.g.* Njomboro & Deb, 2014; Gay *et al.*, 2008). De même, la mise en évidence expérimentale des symptômes dysexécutifs comportementaux est possible à condition de mettre au point une tâche adéquate, élaborée en référence à un modèle précis (Bechara *et al.*, 2005). **Autrement-dit, la difficulté des études à établir des liens entre tâche expérimentale et comportement en « vie réelle » tiendrait plus de limitations méthodologiques et de l'absence de référence claire à un construit théorique que d'une indépendance fonctionnelle sous-jacente.**

Nous avons donc décrit quatre types de dissociation, partiellement superposables, parmi les symptômes cliniques des dysfonctionnements exécutifs. Leur analyse met en exergue l'hétérogénéité des troubles et montre combien leur interprétation est épineuse. Nous avons identifié trois niveaux explicatifs à cette difficulté : le manque de définition précise des phénomènes à l'œuvre lors de la description des symptômes, la délimitation du concept de fonctions exécutives, et le manque de pertinence des outils méthodologiques.

³ Il convient ici de soulever la question de la pertinence de l'utilisation d'auto-questionnaires dans le cadre de pathologies dont les symptômes comprennent justement une perturbation des capacités métacognitives et/ou un défaut d'*insight*.

2 MODÉLISATIONS NEUROCOGNITIVES DU FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF

Nous allons à présent voir comment l'hétérogénéité clinique introduit une difficulté dans la conceptualisation des substrats neurocognitifs des fonctions exécutives et de leur perturbation. Sans prétendre à une revue exhaustive des modèles proposés dans la littérature, nous avons essayé de mettre en exergue des principes théoriques qui questionnent ou se heurtent à la diversité des comportements exécutifs.

2.1 LES MODÈLES MACROSCOPIQUES

La modélisation des fonctions exécutives oscille souvent entre des conceptions qui les présentent comme un système unitaire et celles qui les présentent comme un système multiple. La première approche tend à isoler leur spécificité du reste des fonctions cérébrales alors que la seconde insiste sur la diversité des composantes exécutives.

Les modèles unitaires les plus célèbres sont au départ des conceptions cognitivistes qui supposent l'existence d'un système de contrôle, qui aurait une fonction de « chef d'orchestre » vis-à-vis des autres fonctions cognitives. On citera par exemple le système de supervision attentionnel (Norman et Shallice, 1980) ou l'administrateur central (Baddeley, 1986). Ces systèmes de contrôle seraient largement sous tendus par l'activité du cortex préfrontal comme le souligne la revue de Miller et Cohen (2001). D'un point de vue neurobiologique, cette structure entretient des liens anatomiques et fonctionnels avec un grand nombre de structures cérébrales, ce qui lui vaut l'attribut de zone de convergence. Elle est considérée comme la source de traitements *top-down* ou endogènes, qui correspondent au guidage des comportements par les intentions et les états internes plutôt que par les *stimuli* externes (Miller & Cohen, 2001; Petersen & Posner, 2012). L'adéquation entre une telle modélisation et l'hétérogénéité clinique rapportée au paragraphe précédent est cependant difficile à établir. Citons en exemple l'étude de Roussel *et al.* (2012) qui pose spécifiquement la question des liens entre mémoire de travail et trouble exécutif. Ces auteurs démontrent que la présence d'un syndrome dysexécutif n'est pas forcément associée à un trouble de l'administrateur central. Ils rapportent également la présence de troubles de la mémoire de travail suite à des lésions postérieures.

Ce problème a contribué à faire émerger la possibilité de subdiviser, à un niveau cognitif, le rôle de ce « chef d'orchestre » (Allain & Le Gall, 2008). Ainsi, l'activité du superviseur attentionnel se diviserait en plusieurs sous-types (Shallice et Burgess, 1991). On voit donc que les modèles unitaires font rapidement place à la notion de multiplicité des fonctions exécutives. Dans une démarche inverse, Miyake *et al.* (2000) proposent par exemple d'utiliser une analyse factorielle pour isoler les différentes fonctions exécutives indépendantes. Si ce type d'approche permet de mieux appréhender l'hétérogénéité des fonctionnements exécutifs et des dysfonctionnements cognitifs (en supposant la perturbation sélective de telle ou telle composante), elle pose en retour le problème des liens entre les différentes fonctions. On remarque également que la question des substrats cérébraux est ici peu prise en compte. D'autres modèles s'inscrivent davantage dans une approche anatomo-fonctionnelle. On citera par exemple la *conflict monitoring theory* qui s'intéresse spécifiquement au rôle du CCA (Botvinick, Cohen, & Carter, 2004). Ces approches semblent pouvoir dépasser la tension entre modèles unitaires et multiples mais au prix de renoncer à une modélisation exhaustive de l'activité

exécutive. La cohérence globale du comportement est alors appréhendée via l'étude des influences réciproques entre les différentes unités anatomo-fonctionnelles.

On rejoint ici la problématique du réductionnisme qui vise à subdiviser le champ d'étude en problèmes circonscrits. Cette attitude est à la fois indispensable pour opérationnaliser les questions neuroscientifiques et largement insatisfaisante pour comprendre le fonctionnement global résultant. Cela est particulièrement vrai lorsque l'on s'intéresse aux fonctions exécutives. Pour beaucoup d'auteurs (*cf.* Badre, 2008; Lezak, 1982), c'est justement la complexité de la situation qui va déterminer l'implication ou non des mécanismes exécutifs. Gardant à l'esprit cette importante limite, **on considèrera que le réductionnisme permet d'isoler de façon privilégiée des mécanismes élémentaires susceptibles d'être impliqués dans diverses situations complexes.**

2.2 LA MODULATION DU NIVEAU DE CONTRÔLE COGNITIF

L'existence de mécanismes de modulation du contrôle cognitif est indispensable pour faire face à des situations nouvelles tout en optimisant le traitement de situations habituelles (Huster *et al.*, 2013). La modélisation de ces mécanismes adaptatifs, souvent assimilés aux capacités de flexibilité, est cependant loin d'être consensuelle. Les différentes approches ont pour point commun de **questionner la multiplicité des processus exécutifs nécessaires à l'adaptation du comportement.** Afin d'en faciliter la présentation, nous avons choisi d'organiser notre propos autour de deux thèmes qui retranscrivent les principales méthodes d'investigation de cette problématique : le maintien et le changement de règles d'action d'une part, et l'apprentissage par renforcement d'autre part.

- **Le maintien et le changement de règles d'action**

La modélisation neurocognitive du maintien et du changement de règles d'action donne lieu à deux séries d'approches contradictoires qui rappellent le débat sur les mécanismes cognitifs à l'œuvre dans les paradigmes de *task switching* (reconfiguration intentionnelle *vs.* interférence ; *cf.* Kiesel *et al.*, 2010; Vandierendonck, Liefoghe, & Verbruggen, 2010).

D'un côté, plusieurs modèles font état de deux systèmes neurocognitifs distincts mais en interaction, qui permettraient de réguler le maintien et le changement d'activité en fonction du contexte. Par exemple, le modèle du *dual-network of task control* proposé par Dosenbach *et al.*, (2007) oppose un réseau fronto-pariétal qui sous-tendrait des processus adaptatifs rapides basés sur l'intégration des conséquences d'une action et un réseau cingulo-operculaire qui permettrait le maintien des règles d'action inhérentes à la tâche dans laquelle le sujet est impliqué (**Figure 2**). Les deux réseaux pourraient être en étroite interaction, le second recevant des signaux de contrôle au début d'une nouvelle tâche ainsi que des signaux d'ajustement sur une base essai par essai au cours de la tâche. Dans la même veine, la *conflict monitoring theory* stipule que le cortex frontal médian est sensible à la détection d'un conflit qui peut correspondre à la déviation entre la performance effective et la performance optimale ou à la co-activation de réponses incompatibles. Lorsque c'est le cas, un signal est envoyé au CPFDL pour augmenter le niveau de contrôle cognitif et biaiser le traitement de l'information pertinente pour la tâche lors de l'essai suivant (Botvinick *et al.*, 2004;

Botvinick *et al.*, 2001). On remarquera que ces deux modèles attribuent des fonctions différentes aux mêmes régions cérébrales, en particulier au CCA (maintien de tâche vs. détection de conflits).

Ce type d'approche s'oppose aux modèles qui, d'un autre côté, envisagent la différence de performance entre le maintien et le changement d'activité comme résultant de la modulation d'un mécanisme unique. Pour cette seconde catégorie de modèles, le changement d'activité ne nécessite pas le recrutement de mécanismes neurocognitifs supplémentaires. La possibilité de passer d'une activité à l'autre dépend du degré d'activation ou de représentation d'une tâche. Par exemple, le *Cognitive Control Model* proposé par Altmann et Gray (2008) est basé sur la représentation des tâches en mémoire épisodique et sur la modulation de leur degré d'activation qui permet leur accessibilité. Nous citerons également l'exemple de récents modèles connexionnistes qui insistent sur la modulation dynamique des réseaux impliqués dans le contrôle cognitif pour rendre compte des capacités de maintien et de changement d'activité (Ardid & Wang, 2013; Scherbaum *et al.*, 2012). D'autres travaux davantage ancrés dans une perspective neurobiologique font état d'effet d'adaptation au niveau des régions fronto-pariétales dorso-latérales et médiales, c'est-à-dire d'une diminution de l'activité neuronale lorsqu'une tâche est répétée. C'est cette adaptation aux représentations abstraites de la tâche qui causerait la différence d'activation dans la préparation de l'activité à venir et donc la dégradation de la performance en cas de changement de tâche (De Baene, Kühn, & Brass, 2012). On notera toutefois que les travaux chez l'homme en faveur d'un mécanisme unique présidant aux mécanismes adaptatifs sont surtout issus de modélisations computationnelles et que la question des substrats cérébraux est bien souvent explorée de manière indirecte.

- **L'apprentissage par renforcement**

Les mécanismes d'apprentissage par renforcement sont directement concernés par la modulation du contrôle cognitif dans la mesure où ils reposent sur des mécanismes de traitement de la récompense et d'évaluation des conséquences de l'action (Botvinick & Weinstein, 2014; Sali, Anderson, & Yantis, 2013; Shenhav, Botvinick, & Cohen, 2013). Cette caractéristique est commune à d'autres modèles de prise de décision (Bechara *et al.*, 2005; Dunn *et al.*, 2006). L'objectif de l'apprentissage est d'aboutir à une règle associant état et action pour laquelle le bénéfice à long terme est maximal (Sutton & Barto, 1998). Dans cette perspective, la modulation du contrôle cognitif dépendrait très directement de l'activité du système dopaminergique et en particulier du CCA (Hauser *et al.*, 2014; Holroyd & Coles, 2002; Pickering & Pesola, 2014; Quilodran, Rothé, & Procyk, 2008). Le striatum et le cortex frontal ventro-médian qui sont les structures clés du système de projection sous-cortico-frontal limbique contrôleraient l'encodage des valeurs associées à l'action afin d'orienter la prise de décision. Au terme de cet apprentissage, c'est le striatum et le CDFL qui exerceraient le contrôle exécutif de l'action (Burton, Nakamura, & Roesch, 2015).

A l'instar de la littérature sur le maintien et le changement de tâche, on retrouve deux façons d'appréhender l'adaptation des mécanismes de contrôle cognitif via l'apprentissage. Le premier type d'approche fait état de deux types de mécanismes distincts qui permettent de réguler la production d'actions contrôlées et d'actions habituelles (Daw *et al.*, 2006). Le second type d'approche va à l'encontre de cette distinction et suggère que les processus à l'œuvre dans les situations complexes de contrôle cognitif expliquent également le comportement dans des situations habituelles (Dezfouli & Balleine, 2013; Otto *et al.*, 2014).

2.3 HIÉRARCHISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DES MÉCANISMES EXÉCUTIFS

La modélisation des fonctions exécutives renvoie souvent à un système d'influences hiérarchiques où les processus dits « complexes » vont contrôler les processus dits « élémentaires », chacun étant sous tendus par des substrats anatomiques distincts. Deux axes sont souvent rapportés dans la littérature du contrôle cognitif : le gradient rostro-caudal et le gradient cortico-sous-cortical. Il semble en effet que les processus « complexes » soient plus souvent associés aux régions corticales antérieures qui contrôlèrent les régions corticales postérieures et sous-corticales supportant des processus plus « simples ».

- **Le gradient rostro-caudal**

Plusieurs modèles attribuent des fonctions plus complexes aux régions préfrontales rostrales, et des fonctions moins complexes aux régions préfrontales caudales. La notion de complexité peut recouvrir des éléments aussi différents que le niveau d'abstraction des représentations, le nombre de dimensions qui doivent être intégrées pour déterminer une réponse ou la structuration temporelle de ces informations (**Figure 1**). De plus, ces modèles suggèrent généralement que les régions les plus antérieures contrôlent l'activité des régions plus postérieures. Ils reçoivent l'appui de nombreux résultats expérimentaux (*cf.* Koechlin *et al.*, 2003) et semblent à même de rendre-compte efficacement des comportements dysexécutifs (*cf.* Chambon *et al.*, 2008). L'influence des régions antérieures sur les régions postérieures dépasse le cadre du cortex frontal à proprement parler. Par exemple, dans les tâches visuelles, les régions frontales piloteraient la modulation de l'activité occipitale (*cf.* Mathewson *et al.*, 2014).

D'autres résultats de neuro-imagerie remettent cependant en question la systématisme des principes sur lesquels reposent ces modèles à savoir la hiérarchie antéro-postérieure et la ségrégation fonctionnelle. Les opérations de contrôle cognitif impliqueraient des structures cérébrales diverses, incluant également des zones corticales non frontales qui entretiendraient des **relations de coopération dynamique** et pas systématiquement de hiérarchie fonctionnelle (**Figure 2** ; Cocchi *et al.*, 2013b). Par exemple, Cocchi *et al.* (2013a) manipulent la complexité d'une tâche de raisonnement déductif en modulant le nombre d'informations qui doivent être intégrées pour résoudre le problème. Ils observent que l'augmentation de la complexité de la tâche est associée à l'augmentation de l'activité intrinsèque et la connectivité fonctionnelle entre des régions frontales, pariétales et occipitales. Surtout, l'augmentation de la connectivité ne concernerait pas uniquement les afférences frontales mais aussi les afférences visuelles sur le cortex frontal. Les auteurs concluent que la dynamique des activités frontales s'opère dans le cadre de la modulation de réseaux plus larges.

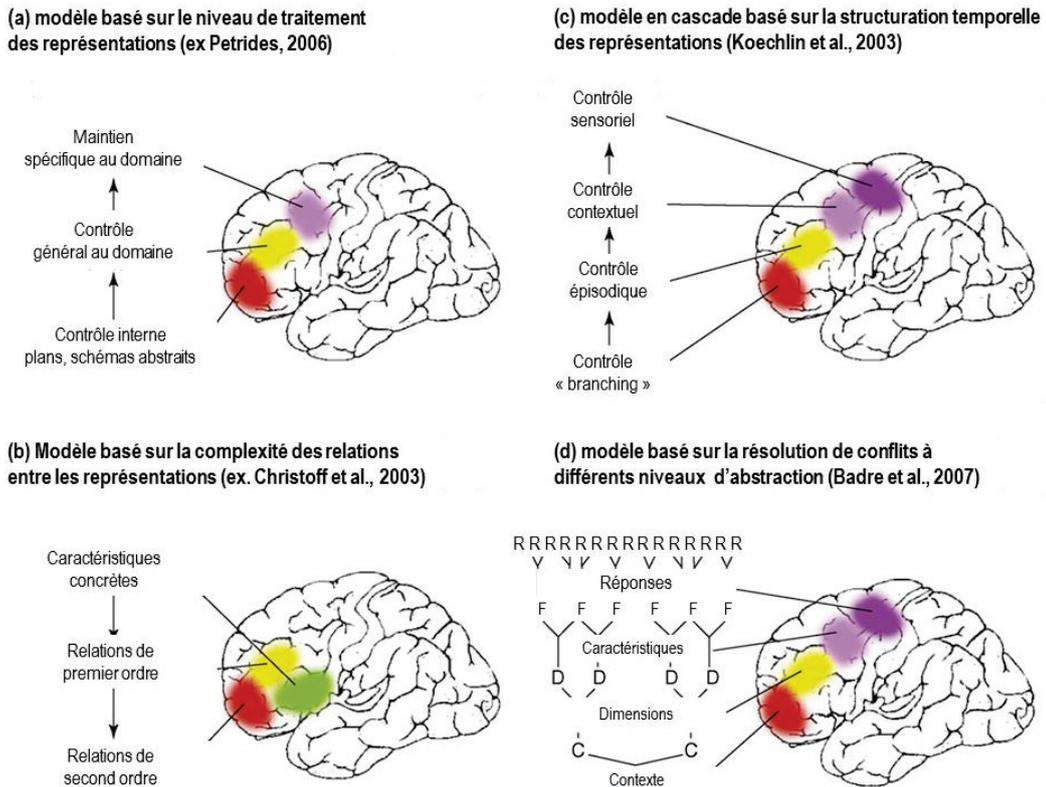


Figure 1 : Exemples de modèles du contrôle cognitif basés sur le gradient rostro-caudal. Illustration tirée de Badre (2012)

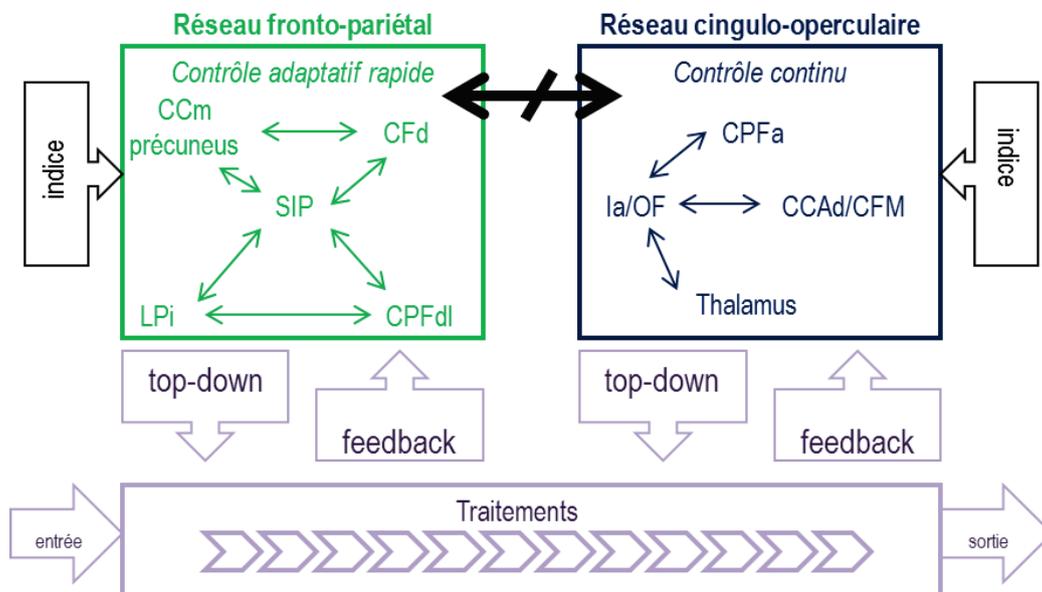
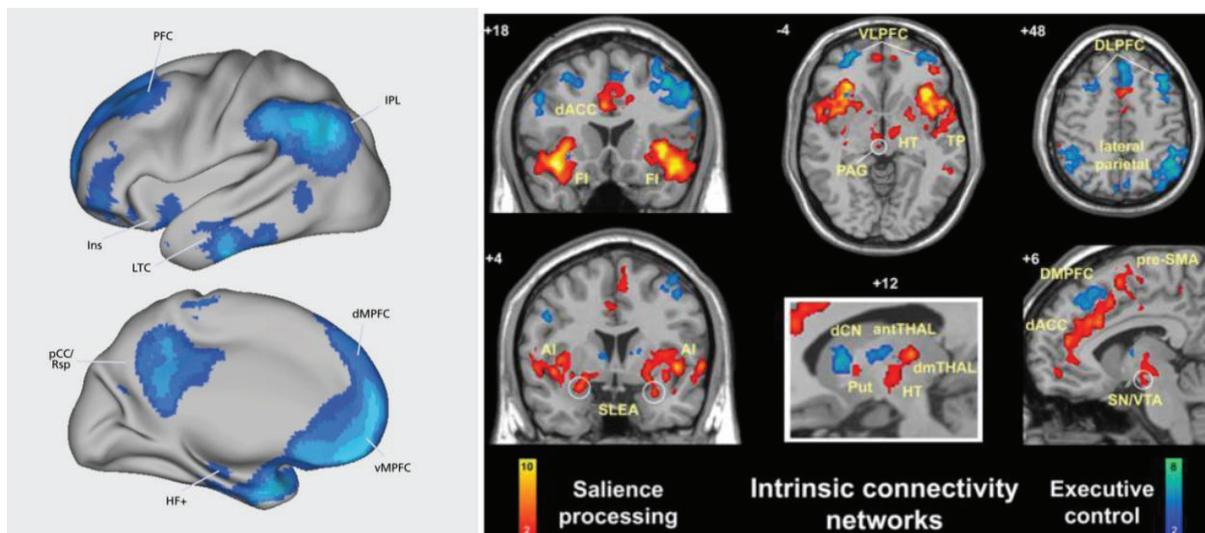


Figure 2 : Modélisation des systèmes dynamiques sous-tendant le contrôle cognitif d'après Cocchi *et al.* (2013b) et Dosenbach *et al.* (2007). Les flèches étroites indiquent des relations de connectivité fonctionnelles issues des travaux expérimentaux. Les flèches larges indiquent la transmission hypothétique de l'information. Selon ce modèle, les réseaux fronto-pariétaux et cingulo-operculaires fonctionnent en parallèle, permettant à la fois un contrôle stable dans le temps et un contrôle plus flexible (CPFdl = cortex préfrontal dorso-latéral ; CFd= cortex frontal dorsal ; LPi = lobe pariétal inférieur; SIP = *sulcus* intrapariétal; CCm = cortex cingulaire moyen; Ia/OF = insula antérieure et opercule frontale ; CPFa= cortex préfrontal antérieur; CCAd = cortex cingulaire antérieur dorsal).

Dans le même ordre d'idées, une importante série de travaux basée sur des analyses de connectivité fonctionnelle au repos met en évidence l'existence de réseaux dits de connectivité intrinsèque (**Figure 3**). Bien que leur fonction ne soit pas clairement établie, elle pourrait être étroitement liée aux capacités exécutives (Greicius *et al.*, 2003; Raichle *et al.*, 2001; Raichle & Snyder, 2007; Seeley *et al.*, 2007). On remarquera d'ailleurs une certaine similitude anatomique entre certains réseaux intrinsèques et les réseaux de contrôle cognitif proposés par Dosenbach *et al.* (2007) ; à savoir le réseau de saillance et le réseau cingulo-operculaire d'une part et le réseau de contrôle exécutif et le réseau fronto-pariétal d'autre part (**Figure 2**). Surtout, le fonctionnement de ces réseaux semble refléter la variabilité individuelle observée dans les tâches cognitives chez le sujet sain (Gess *et al.*, 2014; Madhyastha *et al.*, 2014) et est altéré dans de nombreuses pathologies exécutives (Chang *et al.*, 2014; Damaraju *et al.*, 2014; Göttlich *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2014; Werner *et al.*, 2014; Yordanova *et al.*, 2011).

Selon ces travaux, **c'est la dynamique de l'activation des zones cérébrales qui détermine leur fonctionnalité et pas uniquement leur ségrégation spatiale.**



A) Task Negative Network:
Default Mode Network (DMN)

B) Task Positive Networks: Salience Network (en jaune-orange) et Executive Control Network (en bleu-vert)

Figure 3 : Principaux réseaux fonctionnels. A) Le *Default Mode Network* est un réseau d'aires cérébrales significativement plus activées à l'état de repos que lors de la réalisation d'une tâche. Il pourrait sous-tendre des processus cognitifs spontanés et est souvent associé à l'engagement de processus dirigés vers son propre fonctionnement interne. Son rôle n'est cependant pas clairement établi. PFC = cortex préfrontal; Ins = Insula; IPL = lobule pariétal inférieur, LTC = cortex temporal pariétal; pCC/Rsp = cortex cingulaire postérieur/cortex retrosplénial, HF+ = formation hippocampique étendue; dMPFC = cortex préfrontal médian dorsal; vMPFC = cortex préfrontal médian ventral. *Illustration issue de Buckner (2013)* ; B) Le *Salience Network* et l'*Executive Control Network* sont plus activés lors de la réalisation d'une tâche qu'à l'état de repos. Le premier serait associé à l'intégration des informations sensorielles et émotionnelles pour orienter les actions à venir. Le second permettrait de diriger l'attention vers les *stimuli* et les choix pertinents en fonction du contexte. AI = insula antérieure; antTHAL = thalamus antérieur; dCN = noyau caudé dorsal; dmTHAL = thalamus dorsomédian; dACC = cortex cingulaire antérieur dorsal ; DMPFC = cortex préfrontal dorsomédian; HT = hypothalamus, PAG = matière grise périaqueducule ; pre-SMA = aire prémotrice supplémentaire ; Put = *putamen* ; SLEA = noyau sublenticulaire étendu à l'amygdale; SN/VTA = substance noire / aire tegmentale ventrale; TP = lobe temporal; VLDFC = cortex ventrolatéral préfrontal. *Illustration issue de Seeley et al. (2007).*

- **Le gradient cortico-sous-cortical**

L'existence de boucles de projections fronto-sous-cortico-frontales est largement décrite dans la littérature (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Le terme de projection sous-tend la notion de causalité fonctionnelle entre l'activité de différentes structures. Dans la lignée du critiqué mais néanmoins influent modèle évolutionniste de (MacLean, 1990), l'accent est souvent mis sur le contrôle opéré par le cortex sur les régions sous-corticales. **Ainsi, l'implication des ganglions de la base est le plus souvent considérée comme consécutive à la génération de la commande motrice, donc postérieure aux opérations de contrôle exécutif. Cependant, l'exemple des pathologies sous-corticales montre bien que l'influence des ganglions de la base sur le cortex est tout aussi capitale** (cf. page 101). L'étude de l'influence fonctionnelle des régions sous-corticales sur les sites de projection corticale est d'ailleurs en plein essor (cf. Schroll & Hamker, 2013).

La modélisation des boucles sous-cortico-frontales s'opère à deux niveaux. D'une part, l'existence de boucles **motrices, cognitives ou associatives et limbiques** est largement décrite. Pour chacune d'entre elles, des régions corticales spécifiques, projettent sur un territoire spécifique des différents ganglions de la base qui, à son tour, projette sur une région particulière du thalamus, avant d'atteindre à nouveau le cortex. Elles sont donc topographiquement et fonctionnellement organisées (**Figure 4** ; Alexander *et al.*, 1986; Nambu, 2008).

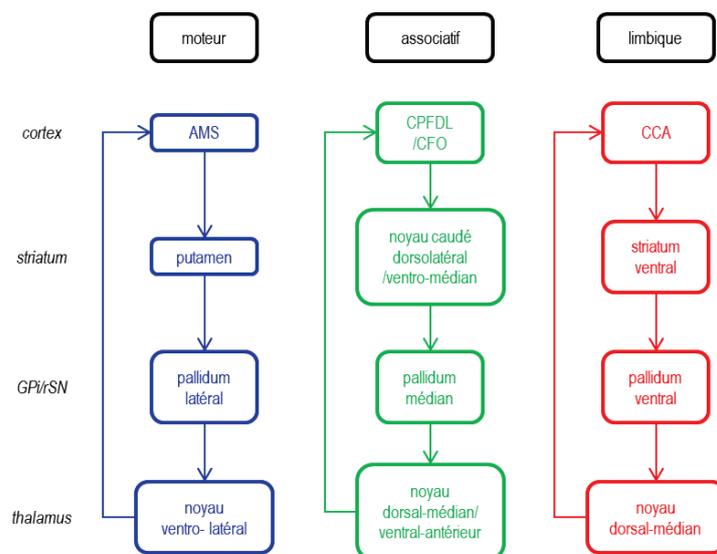


Figure 4 : Description des principales boucles cortico-sous-corticales : circuits moteur, associatif et limbique (AMS = aire motrice supplémentaire ; CPFdl = cortex préfrontal dorso-latéral ; CFO = cortex frontal orbitaire ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; GPi = *globus pallidus* interne ; rSN = partie réticulée de la substance noire). *Illustration tirée de Ballanger et al. (2009a).*

La subdivision fonctionnelle des ganglions de la base, en particulier du striatum et du noyau sous-thalamique (NST) est d'ailleurs attestée (Lambert *et al.*, 2012; Voorn *et al.*, 2004) sans pour autant qu'une organisation strictement parallèle et indépendante de ces boucles (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990) ne soit envisagée. Ainsi, certains auteurs insistent sur l'existence de

connexions non-réciproques entre les régions associées à des boucles différentes, permettant le transfert de l'information des zones limbiques vers les zones cognitives puis vers les zones motrices (Haber, 2003; Haber & Calzavara, 2009). Par ailleurs, les projections issues du cortex moteur primaire, de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du cortex prémoteur se recouvrent partiellement au niveau du striatum (*e.g.* Nambu, 2008). Les régions non motrices du noyau sous-thalamique (NST) sont quant à elles connectées au thalamus moteur (Lambert *et al.*, 2012). **Ces exemples montrent que les ganglions de la base sont également des zones de convergences et d'intégration qui participeraient de fait très directement à la régulation de fonctions complexes.**

D'autre part, l'étude des ganglions de la base initialement centrée sur la fonction motrice a conduit à la description de **trois voies (la voie directe excitatrice, la voie indirecte inhibitrice et la voie hyperdirecte inhibitrice) qui permettraient de contrôler l'état d'excitabilité du cortex via des connexions inhibitrices ou excitatrices (Figure 5)**. L'individualisation des voies repose sur la nature des relais sous-corticaux et la vitesse de conduction de l'information. Différents patterns d'interaction entre ces voies ont pu être proposés. L'activation d'une représentation corticale pourrait être déterminée par l'activité relative des voies directes et indirectes ; par la voie directe qui favorise l'activation de la représentation cible en coopération avec les voies inhibitrices qui suppriment les représentations en compétition ; ou encore par le contrôle de la voie hyperdirecte sur la voie directe (*e.g.* Schroll & Hamker, 2013). Il n'existe pas de consensus quant au rôle fonctionnel de ces boucles sous-cortico-frontales mais **leur implication semble bien dépasser les fonctions motrices qui leur ont été initialement attribuées**. Elles pourraient en outre contribuer à la sélection des représentations corticales, à l'établissement et au maintien des associations entre *stimuli* et réponses ; aux fonctions exécutives via le contrôle de l'initiation et la suppression d'actions ; à la mémoire de travail ; ou encore à l'apprentissage basé sur le renforcement (*e.g.* Schroll & Hamker, 2013).

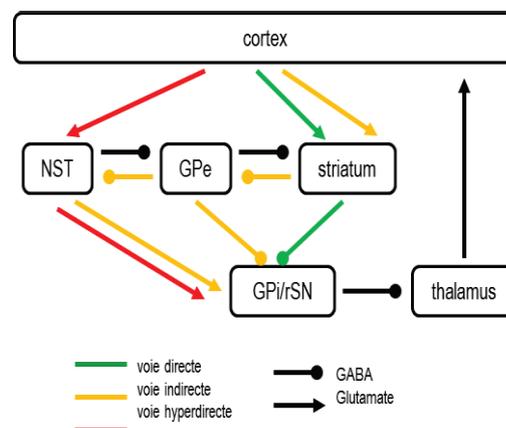


Figure 5 : Description des voies directe, indirecte et hyperdirecte. Les connexions excitatrices sont glutamatergiques et les connexions inhibitrices sont GABAergiques. Par défaut, le GPi inhibe de manière tonique le thalamus ce qui limite d'autant l'excitabilité corticale. La voie directe est excitatrice dans le sens où elle limite l'effet inhibiteur du GPi sur le thalamus. A l'inverse, les deux autres voies accentuent l'effet inhibiteur du GPi sur le thalamus, elles sont donc inhibitrices. La voie indirecte se divise en une voie courte (striatum → GPe → GPi/rSN) et une voie longue (striatum → GPe → NST → GPi/rSN). La voie hyperdirecte se distingue par le peu de relais sous-corticaux et par la vitesse importante des transmissions synaptiques. Les projections en « feedback » (NST → GPe et GPe → striatum) sont souvent considérées comme le moyen de stabiliser les informations transmises (NST = noyau sous-thalamique ; GPe = *globus pallidus* externe ; GPi = *globus pallidus* interne ; rSN = partie réticulée de la substance noire). *Illustration tirée de Nambu, Tokuno, et Takada (2002) et Schroll et Hamker (2013).*

En résumé :

○ L'hétérogénéité est un élément central de la symptomatologie dysexécutive mais elle reste à ce-jour mal comprise. L'approche neurocognitive de cette problématique devrait prendre en compte les principes suivants :

- garder à l'esprit les contraintes induites par une démarche réductionniste lors de l'appréhension de ces symptômes complexes.
- clarifier la nature précise des symptômes et des construits théoriques sous-jacents aux méthodes d'évaluation (cliniques et expérimentales).
- prendre en compte conjointement la localisation spatiale et la dynamique temporelle des réseaux cérébraux fonctionnels sous-tendant les fonctions exécutives.

→ Dans ce travail, nous nous intéressons spécifiquement aux symptômes hypo-productifs et hyper-productifs en tant que possibles conséquences de la perturbation des processus exécutifs liés au contrôle inhibiteur. Cette hypothèse est précisément née du constat d'incohérence des construits théoriques sous-jacents, que nous rapportons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 2 – LES MÉCANISMES DU CONTRÔLE INHIBITEUR DE L’ACTION

“When physiologists have solved the problem of inhibition they will be in a position to consider that of volition” (Morgan, 1891 cité dans Bari & Robbins, 2013)

Cette citation fait écho aux modélisations neurocognitives actuelles qui soulignent la nécessaire implication de processus inhibiteurs dans les mécanismes de production d’action. Nous définissons ces dernières comme des réponses motrices réalisées dans l’objectif d’atteindre un but donné. Elles reposent à la fois sur des mécanismes contrôlés et automatiques (Haggard, 2008; Rushworth & Taylor, 2007; Sumner *et al.*, 2007). Néanmoins, l’individualisation des différentes composantes du contrôle de l’action est complexe. Nous détaillons dans ce chapitre les mécanismes potentiellement impliqués et les contraintes méthodologiques associées.

1 LE CONTRÔLE EXÉCUTIF DE L’ACTION

Le champ d’étude de l’action est très vaste. Il inclut notamment des processus tels que l’adaptation du mouvement en cours d’exécution (Monaco *et al.*, 2015; Prablanc, Desmurget, & Gréa, 2003), la planification de séquences d’action (Allain *et al.*, 2005; Barbey, Krueger, & Grafman, 2009; Boelen *et al.*, 2011), la conscience de l’action (Brass *et al.*, 2013; Decety & Lamm, 2007; Desmurget & Sirigu, 2009) ou la perception de l’action d’autrui (D’Ausilio, Bartoli, & Maffongelli, 2014; Ménoret *et al.*, 2013). Pour notre part, nous nous intéressons exclusivement aux mécanismes exécutifs à l’œuvre lors du déclenchement d’une action.

• Les niveaux de contrôle de l’action

Plusieurs approches théoriques tendent à classer les actions en fonction du niveau de contrôle exécutif supposé intervenir. Elles distinguent ainsi les actions volontaires, contrôlées ou endogènes d’une part des aspects plus automatiques de la production d’action d’autre part selon une opposition traditionnelle décrite par exemple par Schneider et Shiffrin (1977). Nous présentons trois approches théoriques qui convergent sur ce point :

- Certains auteurs s’intéressant spécifiquement au contrôle volontaire de l’action distinguent très clairement les actions endogènes et les actions exogènes. Les premières seraient sous tendues par un réseau incluant l’AMS et l’aire prémotrice supplémentaire (pré-AMS), elle-même étant fonctionnellement reliée aux ganglions de la base et au cortex préfrontal. Ce circuit serait requis pour l’initiation d’action, mécanisme indispensable au contrôle volontaire de l’action (*internally-driven action*). Les actions exogènes seraient sous tendues par l’activité du cortex

prémoteur, lui-même interagissant avec les aires sensorielles et plus généralement le lobe pariétal. L'intégration continue des informations sensorielles permettrait la guidance des actes par des *stimuli* externes (*externally-driven action* ; Haggard, 2008). Des arguments expérimentaux, en particulier les études lésionnelles et d'enregistrement unitaire chez le primate, viennent accréditer cette dissociation (*e.g.* Passingham, Bengtsson, & Lau, 2010).

- Les approches basées sur la réactivité aux *stimuli* de l'environnement distinguent les actions en fonction du niveau de contrôle exécutif engagé pour leur réalisation. Au niveau plus élémentaire, un *stimulus* donné va systématiquement engendrer une réponse spécifique (*e.g.* l'automobiliste voit un panneau Stop, il s'arrête). Les actions plus contrôlées supposent en plus l'intégration d'informations complémentaires qui permettent d'orienter la réponse, en particulier lorsque les *stimuli* environnementaux sont ambigus (Koechlin *et al.*, 2003). Elles sont caractérisées par le haut degré d'abstraction ou le nombre important ou l'antériorité des informations à intégrer pour les réaliser (Badre, 2008). Dans ce cadre théorique, les actions nécessitant un haut niveau de contrôle cognitif seraient sous tendues par le cortex frontal dorso-latéral suivant un axe rostro-caudal (*cf.* page 32). Certaines études mettent aussi en évidence le rôle du cortex frontal médian dans les processus de sélection de réponse à la fois volontaires et complexes (Botvinick *et al.*, 2004; Isoda & Hikosaka, 2007; Kennerley, Sakai, & Rushworth, 2004; Rushworth *et al.*, 2004).

- Dans la perspective des travaux sur l'apprentissage par renforcement, **l'acquisition des actions contrôlées est dissociée de l'acquisition des habitudes** (Dezfouli & Balleine, 2013). Dans le premier cas, la sélection de l'action est basée sur ses potentielles conséquences. Elle impliquerait un réseau comprenant le cortex préfrontal médian et le striatum dorso-latéral (Balleine, Delgado, & Hikosaka, 2007; Balleine & O'Doherty, 2010). Dans le second cas, la sélection de l'action dépend des *stimuli* précédents et non de ses conséquences ; elle est donc relativement inflexible. Elle relèverait des connexions entre le cortex sensori-moteur et le striatum dorso-latéral (Balleine *et al.*, 2007; Balleine & O'Doherty, 2010).

On remarque que pour certains auteurs, l'action volontaire correspond à une action générée de manière endogène (Haggard, 2008) alors que pour d'autres, il est faux de supposer qu'une action découlant d'une stimulation exogène est moins volontaire qu'une action spontanée car le principal déterminant du caractère « volontaire » est la notion de contrôle de l'auteur sur les événements, quelle que soit l'origine de l'action (Nachev & Hacker, 2014; Nachev & Husain, 2010). Par ailleurs, les actions censées faire intervenir un haut niveau de contrôle exécutif semblent flexibles contrairement aux actions automatiques de bas niveau.

- **Les processus automatiques font aussi partie du contrôle exécutif de l'action**

La distinction entre les aspects contrôlés et automatiques de l'action semble en réalité bien moins aisée que les dichotomies présentées ci-dessus. Divers arguments plaident en faveur de l'existence d'interactions entre ces deux types de processus (*e.g.* Stuss & Alexander, 2000).

D'abord, ils pourraient relever d'un même continuum plutôt que de catégories distinctes. Certaines données montrent en effet qu'un même mécanisme neurocognitif peut rendre compte de ces différents types de comportement (De Baene, Kühn, & Brass, 2012; Dezfouli & Balleine, 2013; *cf.* page 30).

Ensuite, cette distinction semble peu valide d'un point de vue écologique. Par exemple, le fait que le feu passe au vert n'induit pas nécessairement une action de la part du piéton, il faut en plus qu'il ait la volonté de traverser. Inversement, si le piéton a la volonté de traverser la route, le comportement le plus adapté consistera à prendre aussi en compte des indices externes (la couleur du feu tricolore) avant d'agir. Il semble ainsi que dans la vie quotidienne, les actions soient le plus souvent le résultat d'une interaction d'aspects volontaires et d'aspects automatiques guidés par les stimuli (Haggard, 2008).

Enfin, des travaux récents démontrent que le contrôle exécutif et les comportements automatiques sont étroitement liés. En particulier, des activations motrices automatiques non conscientes sont susceptibles d'être générées par tout type de stimulation. La fréquence de **ces activations automatiques nécessiterait la mise en œuvre d'un contrôle exécutif qui dépasse largement le cadre des actions volontaires et contrôlées**. Elles doivent en effet être réprimées la plupart du temps pour s'assurer qu'aucune action non désirée ne sera engagée (McBride, Boy, Husain, & Sumner, 2012; Sumner & Husain, 2008). Ce paradoxe est au cœur de la problématique de l'inhibition de l'action (cf. page 43).

2 L'INHIBITION AU CŒUR DU CONTRÔLE EXÉCUTIF DE L'ACTION

Dès son introduction dans le champ de la psychologie au XIX^{ème} siècle, la notion d'inhibition apparaît largement polysémique (*e.g.* Macmillan, 1996). Nous utilisons pour notre part le terme d'inhibition pour caractériser le fait de stopper un processus mental ou un comportement, en entier ou en partie, de manière intentionnelle ou non (MacLeod, 2007). Nous allons voir que ce type de mécanisme est central pour le contrôle de l'action mais qu'il reste sujet à controverse. Nous précisons d'emblée qu'il convient de distinguer l'inhibition au sens physiologique et la fonction d'inhibition de réponse (MacLeod, 2007), les deux termes relevant de niveaux d'analyse différents.

2.1 DIVERSITÉ DES PROCESSUS INHIBITEURS

Si l'existence d'une fonction inhibitrice est relativement consensuelle, sa définition et sa soulèvent d'importants débats dans la littérature. Pour aborder ce point, nous faisons référence au diagramme décrivant les différentes formes d'inhibition (**Figure 6**) proposé par Bari et Robbins (2013) dans leur récente revue de la littérature.

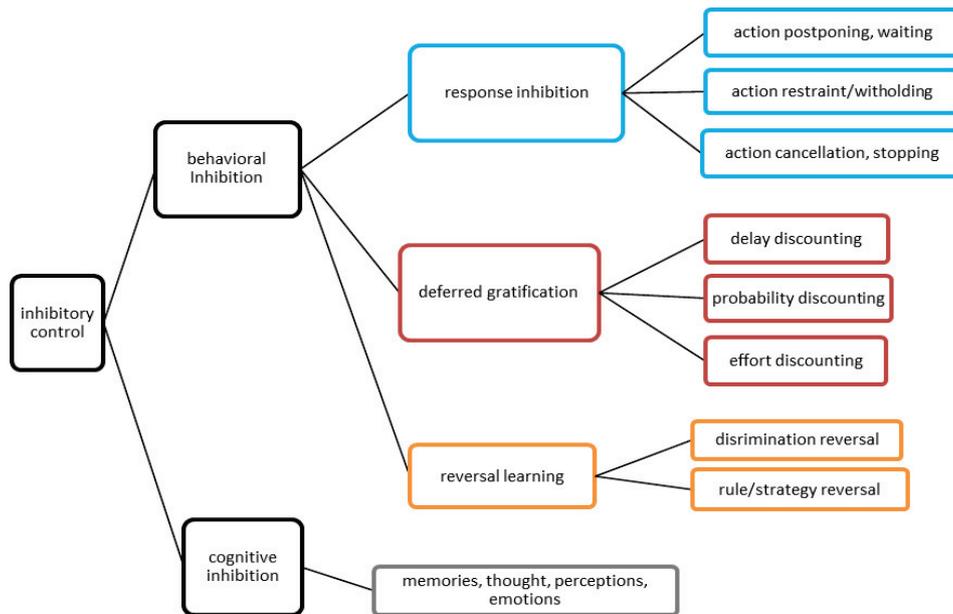


Figure 6 : Les différentes formes d'inhibition selon Bari et Robbins (2013). Les auteurs subdivisent l'inhibition comportementale en trois types : '*response inhibition*', '*reversal learning*' et '*delay discounting*'. Dans le premier type d'inhibition, l'action est au sens large « restreinte », c'est-à-dire qu'elle est soit supprimée, soit décalée dans le temps. Dans les deux autres types d'inhibition, il s'agit d'inhiber une réponse qui a précédemment été source de récompense mais qui ne l'est plus ou d'inhiber une réponse malgré la récompense immédiate qu'elle peut apporter pour aller vers un choix plus bénéfique sur le long terme. Ces deux types d'inhibition nécessitent de réaliser et de moduler des associations entre *stimuli*, réponses et récompenses. Les deux derniers types d'inhibition se rapprochent l'un l'autre et se distinguent du premier par : (1) la production systématique d'une réponse ; (2) l'implication de processus émotionnels et/ou motivationnels. Ce diagramme ne fait pas apparaître les situations de sélection d'action qui n'impliquent pas de mécanisme émotionnel.

- **L'inhibition est-elle requise dans tout type de production d'action ?**

D'abord, tous les auteurs ne s'accordent pas sur le fait que l'inhibition soit requise dans tous les cas de production d'action. Par exemple, pour certains, les situations qui nécessitent le choix d'une réponse, l'application de règles d'action en fonction du contexte ou la suppression de réponse automatique (Duque, Olivier, & Rushworth, 2013; Jahanshahi, 2013; Koch *et al.*, 2010) impliquent des mécanismes inhibiteurs. D'autres le remettent en cause au profit de mécanismes de contrôle attentionnel, de sélection et de programmation de la réponse, ou bien encore de résolution de conflits (*cf.* MacLeod *et al.*, 2003).

- **Les processus inhibiteurs sont-ils communs ou indépendants ?**

Ensuite, l'une des questions fondamentales est de savoir s'il existe un mécanisme inhibiteur commun ou de multiples mécanismes indépendants, spécifiques aux différents types de tâches impliquant la suppression d'une activation motrice. Certains auteurs insistent sur la diversité des processus inhibiteurs (Bari & Robbins, 2013 ; Kok, 1999 ; Nee, Wager, & Jonides, 2007) alors que d'autres envisagent l'existence d'un mécanisme inhibiteur commun (Konishi *et al.*, 1999 ; Chambers *et al.*, 2009). Force est de constater que les données expérimentales ne permettent pas de trancher.

Par exemple, Michael *et al.* (2014) apportent à la fois des arguments en faveur d'une distinction et du recouvrement partiel des processus inhibiteurs impliqués dans des paradigmes de capture attentionnelle et d'incompatibilité spatiale.

2.2 LE RÔLE DE L'INHIBITION DANS LA PRODUCTION D'ACTION

Le rôle central de l'inhibition dans la production d'action tient au fait qu'elle n'est pas seulement responsable de la suppression d'un comportement observable. Elle est également mise en jeu dans le déclenchement d'une action.

- **La suppression des réponses en cours de préparation**

La suppression des réponses en cours de préparation est étudiée au moyen de tâches simples de type « tâche de Stop » (Logan & Cowan, 1984 ; *cf.* page 51 ; **Figure 8**) qui sont devenues des standards pour sonder la fonction d'inhibition de réponse. Dans ce type de tâche, le participant doit répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'un *stimulus Go*. En de rares occasions, un *stimulus Stop* est présenté consécutivement au *stimulus Go*. Le participant doit alors stopper la réponse motrice préalablement engagée. La manipulation du délai entre le *stimulus Go* et le *stimulus Stop* permet de calculer le délai nécessaire à la mise en place des processus d'inhibition. Pour certains auteurs, le mécanisme mis en œuvre ici est élémentaire et commun à toute situation d'inhibition de réponse (*e.g.* Chambers *et al.*, 2009).

- **La suppression active des réponses concurrentes**

Des processus inhibiteurs favoriseraient la prise de décision (et donc l'action) par la suppression active des réponses concurrentes (Mostofsky & Simmonds, 2008; Rushworth & Taylor, 2007; Sumner *et al.*, 2007). Ainsi, la suppression de l'excitabilité motrice des effecteurs associés à une réponse erronée a été montré dans des tâches de temps de réaction de choix (Duque *et al.*, 2010 ; **Figure 7**) mais aussi des tâches décisionnelles plus complexes (Klein *et al.*, 2014).

- **La suppression des réponses anticipées à un *stimulus***

Des processus inhibiteurs interviendraient pour éviter les réponses anticipées aux *stimuli*. Ainsi, dans une tâche de temps de réaction de choix, Duque *et al.* (2010) ont généré des potentiels évoqués moteurs par le biais de la stimulation transcrânienne du cortex moteur primaire. Ils ont observé que l'indication du mouvement qui doit être produit plus tard supprimait ces potentiels évoqués moteurs. Cette suppression rendrait compte d'un mécanisme inhibiteur qui contrôlerait le moment d'initiation du mouvement (et empêcherait de répondre à l'indice). Une autre étude montre qu'un tel indicage peut aussi être à l'origine d'erreurs d'anticipation qui peuvent être détectées par électromyographie (Boulinguez *et al.*, 2008). Elles seraient le marqueur d'une levée inadéquate de l'inhibition motrice. Enfin, dans une tâche simple de détection de cible, Boulinguez *et al.* (2009) ont montré que l'apparition d'un *stimulus* génère une activité électroencéphalographique classiquement

interprétée comme un marqueur d'inhibition de réponse. L'inhibition serait indispensable à la production d'une action (Figure 7; Duque *et al.*, 2012; Duque *et al.*, 2010).

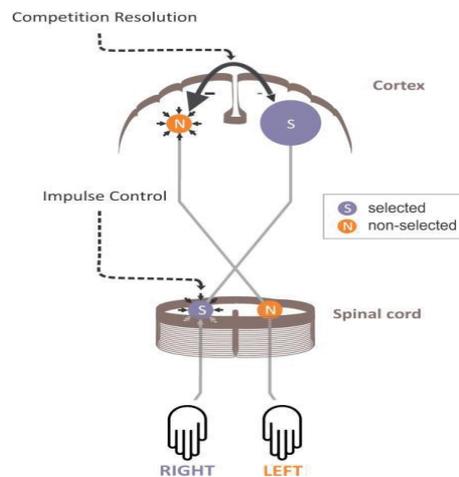


Figure 7 : Représentation schématique du modèle de préparation du mouvement de Duque *et al.* Deux mécanismes inhibiteurs seraient mis en œuvre lors de la production d'une réponse (ici main droite). Le premier est associé aux processus compétitifs opérant durant la sélection : il aide à statuer sur la nature de la réponse à produire. Ce processus, dit de « compétition-résolution », a pour effet de supprimer l'activité de la réponse non-sélectionnée. Le second mécanisme inhibiteur, appelé « contrôle des impulsions », est dirigé vers la réponse déjà sélectionnée. Il a pour but de prévenir l'initiation prématurée d'une réponse motrice, en contrôlant le moment auquel cette réponse sera exécutée. *Illustration issue de Duque et al. (2012).*

L'inhibition est indispensable au contrôle exécutif de l'action : elle permet à la fois la suppression de comportements inappropriés et la génération de comportements adéquats. La littérature est toutefois extrêmement conflictuelle lorsqu'il s'agit de décrire précisément cette fonction. L'une des questions clés concerne l'unité et/ou la diversité des mécanismes inhibiteurs. En tout état de cause, ce débat est probablement alimenté par des limites inhérentes aux méthodes et conceptualisations classiques du contrôle de l'action. Nous explorons en détail ces deux points dans les paragraphes qui suivent.

3 DE LA DIFFICULTÉ À INVESTIGUER LES MÉCANISMES EXÉCUTIFS DU CONTRÔLE DE L'ACTION

Nous analysons dans les paragraphes qui suivent trois aspects méthodologiques qui concourent à l'ambiguïté de la définition de l'inhibition de réponse dans le contrôle de l'action.

3.1 LES PARADIGMES EXPÉRIMENTAUX SONT ÉQUIVOQUES

Les paradigmes expérimentaux classiquement utilisés pour évaluer le contrôle exécutif de l'action sont très variés (**Figure 8**). Diverses fonctions ont été associées aux conditions expérimentales étudiées. Nous présentons ici quelques exemples.

- **Sélection de tâche et/ou de réponse**

Prenons par exemple une situation de choix entre plusieurs actions. La résolution de la tâche peut passer par l'activation de la réponse sélectionnée, ou la suppression des réponses concurrentes, ou l'action conjointe des deux mécanismes. Il en va de même lorsqu'il s'agit d'appliquer différentes règles d'action en fonction du contexte. On peut citer pour illustrer ce point la controverse liée à l'explication du coût de changement de tâche (*switch cost*) qui est classiquement observé dans des paradigmes de *task switching* qui nécessitent l'alternance entre deux tâches ou plus (Jersild, 1927). Allport, Styles, et Hsieh (1994) supposent que ce phénomène s'explique par l'inertie de la tâche en cours (*task-set inertia*). Le fait d'avoir réalisé précédemment une tâche A concurrente induirait une interférence proactive et expliquerait la difficulté à réaliser la tâche B actuelle. La nature de cette interférence serait une combinaison de l'amorçage positif de la tâche A et de la suppression de la tâche B. De fait, le passage de la tâche A à la tâche B nécessiterait l'inhibition de la tâche A, d'où la présence d'un coût de changement de tâche. D'autres auteurs démontrent cependant que ce *switch cost* peut aussi bien être expliqué par des phénomènes de reconfiguration intentionnelle (Yeung & Monsell, 2003) et de persistance d'activation (Altmann & Gray, 2008), l'incrimination des mécanismes inhibiteurs n'étant pas nécessaire.

- **Suppression de réponses automatiques et résolution de conflit**

La mise en jeu d'un mécanisme inhibiteur peut être inférée à partir de la nécessité de supprimer une activation automatique (Blackwell *et al.*, 2014; Cohen Kadosh, Gevers, & Notebaert, 2011; Richard-Devantoy *et al.*, 2014; Wylie *et al.*, 2013). L'automatisme peut être induite par la procédure expérimentale (ex : fréquence relative des essais) mais elle peut être également liée à des propriétés générales du fonctionnement cognitif comme dans les tâches d'anti-saccade ou des tâches basées sur l'effet Simon (Simon & Rudell, 1967). Elle peut être également liée à des apprentissages antérieurs comme dans les tâches basées sur l'effet Stroop (Stroop, 1935), sur la procédure de Hayling (Burgess & Shallice, 1997), ou de génération de nombre (Jahanshahi *et al.*, 2006). Les tests utilisent le plus souvent des *stimuli* visuels, éventuellement accompagnés de *stimuli* auditifs auxquels le participant répond par une action manuelle. On retrouve plus rarement des réponses oculaires ou vocales (**Figure 8**).

Toutefois, pour d'autres auteurs, ce type de tâche implique des mécanismes de résolution de conflit qui ne relèvent pas nécessairement d'une fonction inhibitrice (*cf.* Keye *et al.*, 2013; Keye *et al.*, 2009; Watanabe & Munoz, 2009). À première vue, cela ne concernerait pas les situations expérimentales dans lesquelles un seul type de comportement est possible. Néanmoins, pour certains auteurs, les tâches de Go-NoGo (Donders, 1969) engendrent une situation singulière de conflit entre deux options : répondre et ne pas répondre (Jonkman, 2006).

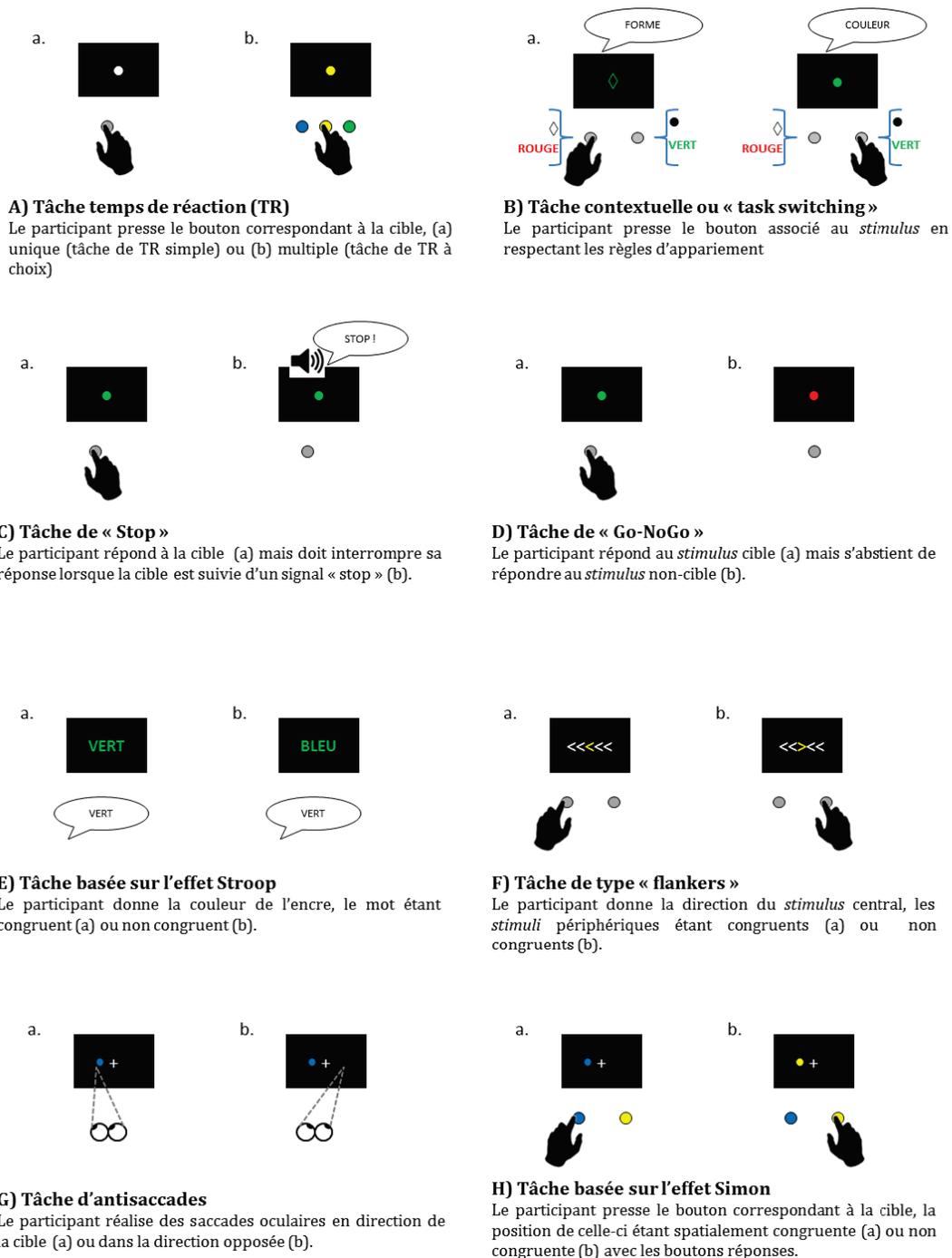


Figure 8 : Principaux paradigmes expérimentaux utilisés pour évaluer le contrôle exécutif de l'action. **A) Les tâches de temps de réaction** sont les paradigmes les plus élémentaires qui consistent à associer de manière univoque les *stimuli* et les réponses. La cible est parfois précédée d'une amorce (Jaffard *et al.*, 2007) ; **B) Dans les paradigmes de task switching** (Jersild, 1927), les liens entre *stimuli* et réponses dépendent de règles d'association. L'application d'une tâche est déterminée par une règle d'alternance connue à l'avance, par l'apparition d'une amorce avant la présentation du *stimulus*, ou par un élément contextuel co-occurent ; **C et D) Les tâches de Stop** (Logan & Cowan, 1984) **et de Go-NoGo** (Donders, 1969) sont classiquement utilisées pour tester l'inhibition de réponse (Logan & Cowan, 1984) ; **E et F) Les tâches basées sur l'effet Stroop** (Stroop, 1935) **et les tâches de flankers** (Eriksen & Eriksen, 1974) sont basées sur la réalisation d'une activité contrôlée alors que les *stimuli* incitent à la réalisation d'une activité automatique concurrente ; **G et H) Les tâches d'antisaccade et les tâches basées sur l'effet Simon** (Simon & Rudell, 1967) mettent également en jeu la concurrence entre une activité automatique et une activité contrôlée. Elles ont pour particularité d'être basées sur un effet d'incompatibilité spatiale. *NB : Ne sont pas représentées la tâche de génération de nombres aléatoires (Spatt & Goldenberg, 1993) et la procédure de Hayling (Burgess & Shallice, 1997) qui consiste à compléter des phrases avec un mot hors contexte.*

- **Phénomènes attentionnels**

Les confusions entre phénomènes attentionnels et exécutifs sont nombreux. Certains auteurs interprètent les résultats obtenus dans les tâches de contrôle exécutif en termes attentionnels. Dans cette perspective, la résolution de tâches basées sur l'effet Stroop, l'effet Simon, incluant des *flankers* (Eriksen & Eriksen, 1974), *etc.*, nécessite d'orienter le *focus* attentionnel sur les caractéristiques pertinentes des *stimuli* (Dulaney & Rogers, 1994; Freitas & Clark, 2014; Klein & Ivanoff, 2011).

A l'inverse, les tâches d'amorçage classiquement utilisées dans les études de l'attention (Posner, 1980) solliciteraient des mécanismes d'inhibition de réponse qui rendraient compte des effets attribués aux modulations attentionnelles. En effet, l'incertitude liée à la présence aléatoire d'un indice obligerait à implémenter un contrôle inhibiteur destiné à prévenir le risque de réponse automatique à l'amorce. La présentation d'une amorce aurait pour effet de lever le contrôle inhibiteur qui empêche d'y répondre, et de basculer sur un mode de réponse automatique avant la présentation de la cible (Jaffard *et al.*, 2007; **Figure 36**).

3.2 LES MARQUEURS PSYCHOPHYSIQUES SONT ÉQUIVOQUES

Les marqueurs psychophysiques comportementaux sont les erreurs (commissions, fausses alarmes, anticipations, omissions) et les TR qui, d'après les approches chronométriques, sont censés indexer la durée de processus cognitifs isolés dans le design expérimental (Donders, 1868; Posner, 1978). Néanmoins, l'examen du comportement en tant qu'expression objectivable des processus cognitifs s'avère difficile lorsqu'il s'agit de distinguer plusieurs fonctions concurrentes ou lorsque la fonction consiste justement en la suppression de processus et/ou de comportements. On distingue deux cas de figure parmi les protocoles expérimentaux : soit l'implication des processus dans le design expérimental n'est pas évidente, soit les marqueurs psychophysiques ne sont pas adéquats.

Le premier cas correspond au plus grand nombre des paradigmes utilisés pour étudier le contrôle de l'action (tâche de Simon, de *flankers*, de contrôle contextuel, de temps de réaction à choix, de Stroop, de génération de nombres, *etc.*). Dans ces paradigmes, il y a production effective d'une réponse quelle que soit la condition expérimentale. Les mesures n'ont rien de spécifique à un processus exécutif particulier et *a fortiori* aux processus inhibiteurs. De fait, leur pouvoir explicatif a souvent été contesté (*cf.* page **41**). Les arguments comportementaux les plus pertinents en faveur de la présence d'un processus inhibiteur passent alors par des manipulations expérimentales complexes. On citera à titre d'exemple l'effet du coût de répétition de la tâche N-2 qui s'observe dans les paradigmes de *task switching* lorsque le participant est conduit à réaliser trois tâches différentes (*e.g.* Koch *et al.*, 2010)⁴.

⁴ Selon Koch *et al.* (2010), les arguments les plus robustes en faveur de l'implication de processus inhibiteurs découle alors de la difficulté à revenir à une tâche donnée après avoir réalisé une tâche intermédiaire (séquence A-B-A) par rapport à une situation où la tâche donnée doit être réalisée après deux tâches intermédiaires différentes (séquence C-B-A).

Le second cas correspond aux paradigmes les plus communément utilisés pour étudier l'inhibition de réponse. Il s'agit des tâches de Go-NoGo et de Stop qui impliquent dans certains essais la suppression d'un comportement. Ce phénomène est par définition caractéristique de l'inhibition. Dans une tâche de Go-NoGo (Donders, 1969), le participant doit apporter une réponse rapide à un *stimulus* cible (Go) et ne pas répondre à un autre (NoGo). La performance est estimée de façon globale au moyen du taux d'erreur (réponse au *stimulus* NoGo) qui reflète la capacité à empêcher le déclenchement de réponses inappropriées. On ne peut donc pas estimer la variabilité inter-essais qui apporte pourtant des informations essentielle à la compréhension des mécanismes sous-jacents (Makeig, 2002; Pessoa *et al.*, 2002; Sapir *et al.*, 2005). De plus, pour optimiser la possibilité de mesurer des effets significatifs sur les taux de réponse, les études cherchent souvent à rendre la tâche de Go-NoGo difficile (*e.g.* complexification des traitements perceptifs et/ou manipulation de la fréquence relative des essais Go et NoGo). Les processus inhibiteurs mis en jeu deviennent alors difficile à distinguer d'autres mécanismes (*cf.* pages 41, 45). Dans la tâche de Stop (Logan & Cowan, 1984), la validité de la mesure des mécanismes inhibiteurs est sujette à caution. En effet, le protocole impose une procédure dynamique de manipulation des délais entre les signaux Go et Stop (Boehler *et al.*, 2012) susceptible d'induire la mise en place de stratégies dans le but d'ajuster le niveau de préparation de la réponse et d'en faciliter sa suppression (Jahfari *et al.*, 2012).

3.3 LES MÉTHODES ANATOMO-FONCTIONNELLES SONT ÉQUIVOQUES

En plus de l'ambiguïté des mesures psychophysiques que nous venons de présenter, la caractérisation des substrats neurocognitifs des processus exécutifs du contrôle de l'action se heurte aux limitations inhérentes aux méthodes d'analyse de l'anatomie fonctionnelle chez l'homme.

- **Mesures basées sur la perturbation de l'activité d'une structure donnée**

Ces mesures font référence à un ensemble d'approches hétérogènes mais qui ont en commun la perturbation de l'activité d'une structure donnée. Cette catégorie comprend :

- Les études neuropsychologiques dans le cadre de lésions circonscrites à une structure donnée, mais de telles lésions sont relativement rares.
- Les méthodes de stimulation et d'inactivation fonctionnelle : stimulation cérébrale profonde (SCP) dans le cadre de certaines pathologies, stimulation magnétique transcrânienne, stimulation transcrânienne à courant direct.

La principale limite de ces méthodes est leur spécificité excessive en ce qui concerne les populations cibles et les régions cérébrales étudiées. La combinaison de ces approches avec des techniques d'imagerie permettrait d'avoir une idée plus précise de leur impact sur l'ensemble du cerveau. Elle soulève néanmoins des enjeux techniques considérables. On citera par exemple le cas de la SCP qui est incompatible avec les techniques de résonance magnétique et qui induit des artefacts sur les mesures de l'activité électroencéphalographique ou magnétoencéphalographique (*cf.* page 146).

- **Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et tomographie par émission de positons**

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ne peut pas renseigner sur la nature excitatrice ou inhibitrice de l'activité physiologique sous-jacente (Buzsáki, Kaila, & Raichle, 2007; Logothetis, 2008). De plus, l'IRMf ne dispose pas de la résolution temporelle idéale pour distinguer la dynamique d'activités excitatrices et inhibitrices intervenant dans des fenêtres temporelles très courtes (de l'ordre du TR). Ce problème est encore plus marqué pour la tomographie par émission de positons. Ce manque de sensibilité de ces techniques contribue vraisemblablement à l'inconsistance des études cherchant à identifier les substrats neuroanatomiques des processus exécutifs (*cf.* Ruge *et al.*, 2013; Swick, Ashley, & Turken, 2011).

- **Électroencéphalographie et magnétoencéphalographie**

A l'inverse, l'électroencéphalographie (EEG) et la magnétoencéphalographie offrent une résolution temporelle idéale pour étudier la dynamique des processus exécutifs. Ils permettent en outre l'analyse de deux types de phénomènes aux temporalités distinctes. Le premier phénomène est phasique. Il correspond aux potentiels évoqués, c'est-à-dire à l'activité synchronisée d'une masse neuronale qui génère des variations de champ électrique sur le scalp dans une relation temporelle stricte avec l'événement d'intérêt. Le second phénomène peut être tonique. Il correspond à la mesure de la puissance du signal dans une bande de fréquence et de ses modulations induites par des événements précis. Il s'agit d'une mesure des synchronisations liées à l'événement et les désynchronisations liées à l'événement.

L'EEG et la magnétoencéphalographie possèdent un atout supplémentaire lorsqu'on s'intéresse précisément aux mécanismes du contrôle de l'action. Les analyses spectrales permettraient en effet d'établir des liens plus directs entre l'activité cérébrale physiologique et les fonctions associées. Elles permettent en particulier de distinguer des processus excitateurs et inhibiteurs qui sont susceptibles de s'exprimer dans des bandes de fréquence spécifiques (Huster *et al.*, 2013; Siegel, Donner, & Engel, 2012). Les oscillations *alpha* correspondraient ainsi aux fluctuations rythmiques des interneurons inhibiteurs (Lorincz *et al.*, 2009) et seraient également inversement corrélées au taux de décharge neuronal (Haegens *et al.*, 2011).

Les techniques d'EEG connaissent néanmoins d'importantes limites méthodologiques.

D'abord, la méconnaissance de la nature précise du signal enregistré complique l'établissement de liens univoques entre les mécanismes neuronaux et les processus exécutifs à l'échelle cognitive. Ainsi, l'activité EEG résulterait essentiellement de l'activité post-synaptique dendritique et ne représenterait donc pas forcément le taux de décharge neuronal (Whittington *et al.*, 2000).

Ensuite, l'activité enregistrée à la surface du scalp est la résultante du mélange complexe de l'activité d'une multitude de sources d'activité électrique (Kropotov & Ponomarev, 2009; Kropotov *et al.*, 2011; Makeig *et al.*, 1996; Tang, 2010). De plus, la résolution spatiale de l'EEG est faible, ce qui induit des difficultés dans la localisation de ces sources d'activités (Koles, 1998). Des techniques avancées de traitement du signal permettent toutefois de réduire ces limitations. Ainsi, dans la mesure où les données recueillies sont suffisamment précises (EEG à haute résolution), les **analyses**

de séparation aveugle de source permettent de préciser la localisation corticale de l'activité électrique sans *a priori* sur la nature des sources impliquées et leur mélange (Bell & Sejnowski, 1995; Congedo, Gouy-Pailler, & Jutten, 2008; Jutten & Herault, 1991). La séparation des sources basée sur l'analyse en composantes indépendantes (ACI) permet d'estimer la forme, l'orientation et le pattern spatial des sources physiologiques (Congedo *et al.*, 2010a; Congedo *et al.*, 2010b; Debener, 2005; Hyvärinen & Oja, 2000; Makeig *et al.*, 1996; Makeig & Onton, 2009; Makeig *et al.*, 1997; Onton & Makeig, 2006; Onton *et al.*, 2006; Vigario *et al.*, 2000). Elle permettrait également d'augmenter le ratio signal/bruit et de rejeter les artefacts (Delorme & Makeig, 2004; Delorme, Westerfield, & Makeig, 2007; Tang, Sutherland, & Wang, 2006). Parmi les méthodes utilisées pour opérer une ACI, celles qui sont basées sur des statistiques de second ordre ont l'avantage d'être particulièrement robustes (Congedo *et al.*, 2008; Lio & Boulinguez, 2013; Tang, 2010). L'utilisation des ACI se heurte toutefois au problème de généralisation des résultats à une population donnée. En effet, les ACI sont classiquement réalisées sur une base individuelle puis des techniques de *clustering* sont utilisées pour réaliser des correspondances de sources d'activité entre les sujets. Cette méthode expose aux biais typiques des analyses subjectives (*e.g.* le choix des critères de correspondance ; Eichele *et al.*, 2011). **L'utilisation d'ACI de groupe, bien que moins répandue, permet de contourner cette difficulté. Elle consiste à concaténer les données de l'ensemble des sujets pour obtenir une estimation unique des composantes les plus représentées au niveau du groupe** (Congedo *et al.*, 2010a; Eichele *et al.*, 2011; Kovacevic & McIntosh, 2007; Lio & Boulinguez, 2013).

Pour de plus amples détails sur ces aspects, nous renvoyons le lecteur au très récent article d'Albares, Lio et Boulinguez (*in press*) passant en revue l'inadaptation des méthodes EEG classiques et consignant l'ensemble des solutions innovantes disponibles pour les contourner.

La mise en évidence expérimentale des différents processus impliqués dans le contrôle de l'action est une problématique complexe.

Parmi la variété des paradigmes utilisés, seules les situations de restriction d'action sont quasi unanimement reconnues comme impliquant des mécanismes inhibiteurs. La littérature est beaucoup moins consensuelle en ce qui concerne les situations complexes qui sont susceptibles de faire intervenir un grand nombre de processus cognitifs.

De récentes avancées méthodologiques permettent de contourner certaines limites des techniques de mesure anatomo-fonctionnelle. Elles seraient à même de mettre en évidence des phénomènes corticaux particulièrement caractéristiques de certains mécanismes exécutifs. En d'autres termes, si les indices comportementaux sont insuffisants pour caractériser la fonction inhibitrice dans les situations exécutives complexes, l'utilisation combinée de l'EEG pourrait permettre de préciser la nature des mécanismes exécutifs du contrôle de l'action.

4 LES MODÈLES CLASSIQUES SONT INCOMPLETS

Au-delà des aspects méthodologiques que nous venons d'aborder, une part des divergences retrouvées dans la littérature tient vraisemblablement au fait que les approches classiques du contrôle de l'action sur lesquelles reposent la majeure partie des études anatomo-fonctionnelles des troubles exécutifs, ne prennent en compte qu'une partie des mécanismes réellement impliqués. Nous présentons ici brièvement le principe de ces approches classiques et les contradictions qu'elles soulèvent en termes de substrats neuronaux. Nous montrons ensuite que ces modélisations sont incomplètes dans le sens où les mécanismes exécutifs qui interviennent en amont de la présentation des *stimuli* d'intérêt (mécanismes proactifs) sont ignorés et que l'hypothèse d'un mécanisme exécutif global est négligée (mécanisme non sélectif).

4.1 LES APPROCHES « CLASSIQUES » RÉACTIVES ET SÉLECTIVES

- Principe général

La majeure partie des études de la littérature se base sur une approche réactive sélective du contrôle de l'action. L'idée directrice est que l'activité exécutive est spécifiquement déclenchée par les *stimuli* d'intérêt. Ceux-ci sont censés déclencher une activité excitatrice permettant d'élaborer la réponse motrice ou une activité inhibitrice chargée de supprimer les traitements en cours d'exécution (**Figure 9 ; Figure 10**).

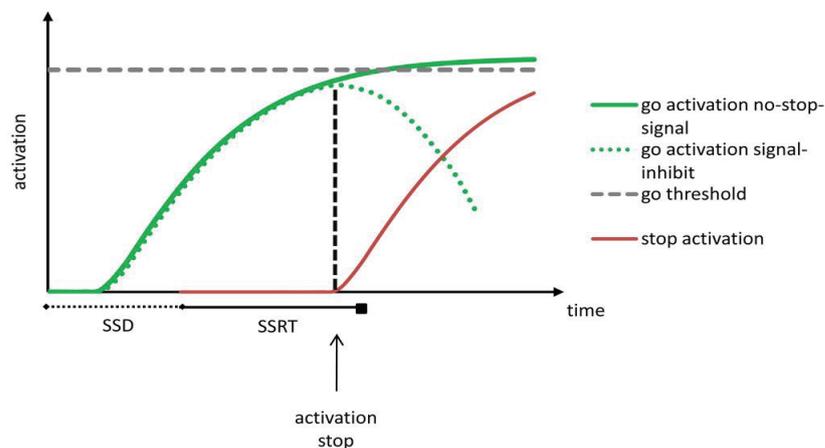


Figure 9 : Représentation graphique du race model interactif dans une tâche de Stop (Boucher *et al.*, 2007).

Les indices perceptifs en faveur de chacune des options possibles sont progressivement accumulés, jusqu'à atteindre le seuil de réponse. La métaphore de la course est employée pour rendre compte de la compétition entre les différentes options. Celle qui atteint en premier le seuil détermine la nature de la réponse. Dans ce cadre, la modélisation des processus inhibiteurs consiste à considérer que l'absence de réponse soit l'une des options possibles. Dans une tâche de Go-NoGo ou de Stop, le processus inhibiteur entre en compétition avec le processus excitateur ; le premier qui parvient à dépasser le seuil de déclenchement du mouvement détermine le comportement du participant (Logan & Cowan, 1984; Logan *et al.*, 2014). SSD = délai entre le *stimulus* et le signal « Stop » ; SSRT = temps de réponse représentant la latence avant la mise en place du processus inhibiteur. *Illustration issue de Verbruggen & Logan (2008).*

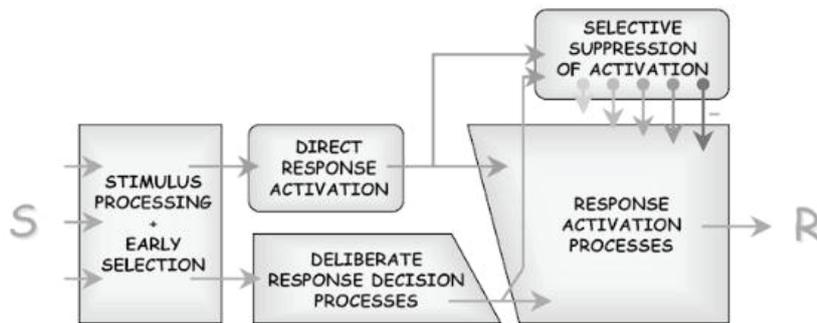


Figure 10 : Architecture du *dual-process model* (Eimer, 1995; Forstmann, van den Wildenberg, & Ridderinkhof, 2008; Kornblum, Hasbroucq, & Osman, 1990; Ridderinkhof, 2002). Ce modèle est très spécifique des tâches complexes mettant en jeu des conflits et des mécanismes de prise de décision dans des tâches de temps de réaction à choix (tâche de Simon, tâche de *flankers*, tâche de Stroop). Il rend compte de la possibilité de déclenchement de deux types de réponses : des réponses automatisées, de courte latence, et des réponses contrôlées, volontaires et de longue latence. Puisqu'il arrive fréquemment que la réponse correcte ne corresponde pas à la réponse automatiquement activée, il est nécessaire de pouvoir inhiber cette dernière. Le modèle suggère que cette inhibition s'applique sélectivement aux processus moteurs engagés dans la réponse erronée, pour laisser place à la préparation délibérée de la réponse motrice appelée par le *stimulus*. *Illustration issue de Ridderinkhof (2002).*

La majeure partie des études visant à identifier les substrats cérébraux du contrôle de l'action et ses dysfonctionnements est basée sur ce type d'approche réactive et sélective. Ces travaux utilisent donc logiquement des méthodes d'analyse de l'activité cérébrale spécifiquement déclenchée par un *stimulus* (e.g. fonction canonique de réponse hémodynamique en IRMf).

- **Diversité des substrats cérébraux incriminés dans l'inhibition de réponse**

Au niveau sous cortical, il est traditionnellement admis que la différence d'activation de la voie activatrice directe et des voies inhibitrices indirectes et hyperdirectes régule le déclenchement des réponses motrices (cf. page 32 ; **Figure 5**). Certaines études soulignent particulièrement le rôle du NST (Aron & Poldrack, 2006; Mirabella *et al.*, 2012; van den Wildenberg *et al.*, 2006) ou du striatum (Zandbelt & Vink, 2010) dans les processus inhibiteurs régulant le déclenchement d'une action. Le NST serait en particulier chargé de relayer la commande inhibitrice dans les boucles motrices une fois le signal d'interruption détecté. La mesure de la connectivité effective dans un paradigme combinant les principes de la tâche de Stop et les principes d'une tâche d'interférence basée sur l'effet Simon, Jahfari *et al.* (2011) trouvent des arguments en faveur de l'implication des deux voies sous-corticales inhibitrices dans le contrôle de l'action.

Les structures corticales « motrices » comprenant l'aire motrice primaire, le cortex prémoteur et l'AMS auraient un rôle inhibiteur en plus de préparer la commande motrice (Mattia *et al.*, 2012; Menon *et al.*, 2001; Mirabella, Pani, & Ferraina, 2011; Picton *et al.*, 2007; Stinear *et al.*, 2009). Ces structures pourraient être la cible de la commande inhibitrice (Mattia *et al.*, 2012).

Au niveau préfrontal, la pré-AMS aurait un rôle de contrôle de l'action (Isoda & Hikosaka, 2007) considéré par certains auteurs comme étant de nature inhibitrice (Chao *et al.*, 2009; Jahfari *et al.*, 2011; Mostofsky *et al.*, 2003; Picton *et al.*, 2007). Le CCA a également été impliqué dans l'initiation d'action (Picton *et al.*, 2007) et le contrôle inhibiteur (Borst *et al.*, 2014) alors que d'autres études lui attribuent plutôt un rôle de contrôle de la performance (Menon *et al.*, 2001) ou de prise de décision (Liddle, Kiehl, & Smith, 2001). Pour d'autres auteurs, c'est le cortex préfrontal ventrolatéral et dorso-latéral et particulièrement le **cortex frontal inférieur (CFI) droit** (parfois étendu à l'insula) qui est responsable de cette commande inhibitrice (Aron *et al.*, 2007; Aron *et al.*, 2014; Chambers *et al.*, 2006; Duann *et al.*, 2009; Forstmann *et al.*, 2008; Hughes *et al.*, 2014; Kelly *et al.*, 2004; Liddle *et al.*, 2001; Menon *et al.*, 2001; Rubia *et al.*, 2003). Pourtant, d'autres études utilisant les mêmes paradigmes expérimentaux ne parviennent pas à répliquer ces résultats (Krämer *et al.*, 2013; Swick & Chatham, 2014).

- **A la recherche d'un dénominateur commun sous-tendant l'inhibition de réponse**

Force est de constater que la consistance entre ces différentes études est relativement faible alors même que les paradigmes expérimentaux sont censés indexer le même type d'inhibition. Dans une robuste méta-analyse, Swick *et al.* (2011) n'identifient pas l'ensemble des aires cérébrales mentionnées ci-dessus. De plus, l'analyse des recouvrements anatomo-fonctionnels entre les processus impliqués dans les classiques tâches de Go-NoGo et de Stop ne retrouve que deux clusters : **l'insula antérieure droite et le complexe pré-AMS/CCA (Figure 11)**.

Des facteurs méthodologiques pourraient expliquer ces inconsistances. Premièrement, les études ayant révélé le rôle du CPFDL et du CFI droit ont souvent utilisé des analyses en région d'intérêt à partir de travaux princeps (Aron, Robbins, & Poldrack, 2004). Elles excluent par définition la possibilité de mettre en évidence le rôle d'autres régions. Deuxièmement, les paradigmes expérimentaux sont souvent complexes. Ils sont donc susceptibles d'impliquer, en plus de l'inhibition, des fonctions corollaires comme la résolution de conflit, la mémoire de travail, *etc.* De sérieux arguments conduisent à penser que l'implication de certaines régions corticales dans les paradigmes de contrôle de l'action varie en fonction de l'implication de ces fonctions corollaires plutôt que des processus d'inhibition ou d'activation *per se* (Criaud & Boulinguez, 2013; Erika-Florence, Leech, & Hampshire, 2014; Sharp *et al.*, 2010; **Figure 11**).

Quoi qu'il en soit, la multitude de structures incriminées dans le contrôle de l'action et l'inconsistance des données de la littérature concernant les aires cérébrales clés constituent deux arguments forts pour suggérer que le déclenchement des actions dépend aussi d'autres mécanismes de contrôle dont les modèles classiques ne permettent pas de rendre compte.

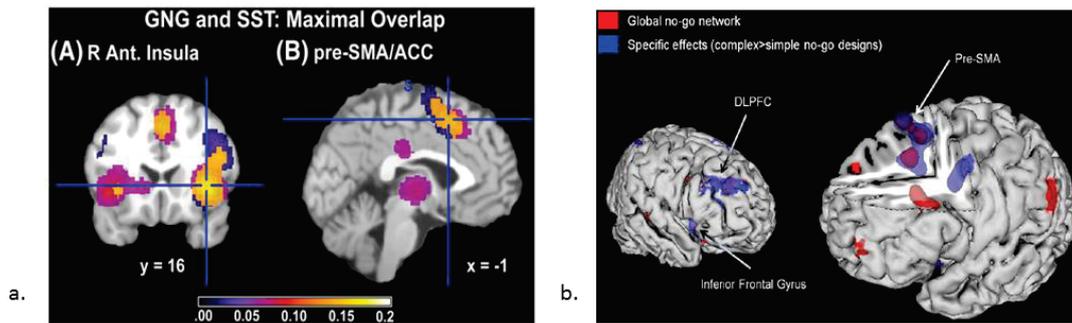


Figure 11 : Méta-analyses des études IRMf investiguant les substrats cérébraux du contrôle sélectif et réactif de l'action. a) Recouvrement des activations reflétant l'inhibition de réponse dans les tâches de Go-NoGo et de Stop. *Illustration issue de Swick et al. (2011).* b) Activations reflétant l'inhibition de réponse (en rouge) et la complexité du paradigme expérimental (en bleu) dans les tâches de Go-NoGo. *Illustration issue de Criaud & Boulinguez (2013).*

4.2 LA FACE CACHÉE DU CONTRÔLE INHIBITEUR DE L'ACTION : LES MÉCANISMES PROACTIFS

La modélisation purement réactive du contrôle de l'action est critiquée, notamment en raison de sa faible pertinence écologique. La mise en place anticipée de mécanismes de contrôle de nature inhibitrice dans les situations qui le permettent semble en effet moins coûteuse (Aron, 2011 ; Criaud *et al.*, 2012). On recense différents cas de figure dans lesquels ce contrôle est susceptible de s'appliquer.

- **La préparation de l'inhibition sélective**

Le concept d'inhibition proactive sélective renvoie à la prédisposition des mécanismes susceptibles d'être recrutés pour refréner une réponse (*i.e.* avant même que le *stimulus* susceptible de déclencher la réponse ne soit apparu). Le terme de contrôle proactif (Aron, 2011; Cai, Oldenkamp, & Aron, 2011; Stuphorn & Emeric, 2012), parfois d'inhibition proactive (Benis *et al.*, 2014; Zandbelt, van Buuren, Kahn, & Vink, 2011) est utilisé pour traduire la manière dont **un sujet se prépare à inhiber une tendance motrice probable** (majoritairement lors d'une tâche de stop). D'ailleurs, on retrouve régulièrement la terminologie de *preparing to stop* pour décrire ces mécanismes de pré-activation de processus inhibiteurs sélectifs (Aron, 2011; Jahfari *et al.*, 2012).

En ce qui concerne les substrats cérébraux de ce type de contrôle proactif, le CFI droit reste la structure la plus souvent retrouvée (Aron, 2011; Jahfari *et al.*, 2012; Smittenaar, Guitart-Masip, Lutti, & Dolan, 2013) mais ce résultat a récemment été contesté (van Belle *et al.*, 2014). Les autres structures impliquées seraient le complexe moteur supplémentaire (CMS; Chikazoe *et al.*, 2009; Smittenaar *et al.*, 2013; Stuphorn & Emeric, 2012), le NST (Benis *et al.*, 2014) et le striatum (Zandbelt & Vink, 2010). Elles s'activeraient par avance pour anticiper l'action à annuler. **Les structures cérébrales incriminées sont donc globalement semblables à celles sous tendant l'inhibition réactive sélective. Cette observation n'est pas surprenante dans la mesure où le concept fait référence à une forme de préactivation du réseau de l'inhibition réactive sélective.** Toutefois,

certaines travaux suggèrent aussi l'existence de réseaux spécifiques au contrôle proactif et réactif (van Belle *et al.*, 2014 ; **Figure 12**).

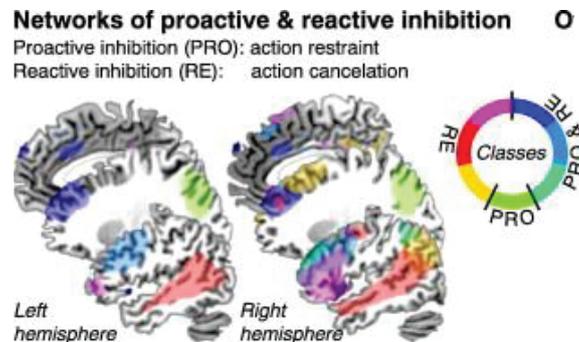


Figure 12 : Réseau sous-tendant l'inhibition proactive sélective et réactive globale dans une tâche de Stop d'après une analyse en composantes indépendantes des données d'IRMf. La majorité des aires cérébrales (cortex préfrontal dorso-latéral, cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal ventrolatéral, aire pré-motrice supplémentaire, lobule pariétal inférieur) est impliquée dans les deux types de contrôle. L'activation d'un réseau incluant le lobule pariétal supérieur, le cortex prémoteur dorsal et le *putamen* est spécifique au contrôle proactif. Enfin, deux réseaux seraient spécifiquement impliqués dans l'inhibition réactive : le premier inclut le gyrus frontal inférieur droit et la jonction temporo-pariétale, le second inclut des régions fronto-temporales bilatérales. *Illustration issue de van Belle et al. (2014).*

- **Vers une approche intégrée des mécanismes sélectifs proactifs et réactifs : le modèle *Dual Mechanism of Control* (DMC)**

Les travaux présentés dans les paragraphes précédents sont compatibles avec l'hypothèse plus générale d'un mécanisme duel de contrôle cognitif proposée par Braver *et al.* (Braver, 2012; Braver, Gray, & Burgess, 2007; Braver *et al.*, 2009; De Pisapia & Braver, 2006).

Selon ce modèle, le contrôle optimal de l'action dépendrait, en fonction des exigences du contexte, de l'utilisation flexible de deux modes de contrôle : le contrôle proactif et le contrôle réactif.

Le contrôle proactif est une activité précoce sélective qui consiste à maintenir actives dans le temps les informations pertinentes pour atteindre le but du sujet, et ce avant même l'apparition d'événements requérant des opérations cognitives. **Il dépendrait de traitements soutenus et/ou anticipés qui agiraient comme une source de biais *top-down* et faciliteraient le traitement des événements à venir. Le contrôle proactif est envisagé comme un phénomène sélectif dans le sens où il biaise le système en vue de la réalisation de traitements spécifiques à la réponse sélectionnée** (Braver, 2012).

Le contrôle réactif est un mécanisme de correction tardif qui est mobilisé seulement en cas de besoin, de manière transitoire. Il correspondrait à la réactivation *bottom-up* des buts en fonction des sources d'interférence détectées ou via les associations stockées en mémoire. Le contrôle réactif serait spécifique aux items à l'origine de l'interférence (Braver *et al.*, 2007).

Ce modèle est susceptible de s'appliquer à des champs d'étude divers, comprenant la mémorisation à court terme (Burgess & Braver, 2010; Chevalier *et al.*, 2014; Irlbacher *et al.*, 2014; Marklund & Persson, 2012), l'inhibition de réponse (Benis *et al.*, 2014; Oliveira, Hickey, & McDonald, 2014; Staub *et al.*, 2014; van Belle *et al.*, 2014; Verbruggen, Stevens, & Chambers, 2014), le

changement de règle d'action (Czernochowski, 2014; Whitson *et al.*, 2014), la résolution d'interférence (Appelbaum *et al.*, 2014; West & Bailey, 2012) ou encore la régulation des traitements émotionnels (Krug & Carter, 2012; Vanderhasselt *et al.*, 2014).

Pour Braver *et al.* (2007; 2009), **le recours à l'un ou l'autre mode de contrôle se traduit par des différences dans la dynamique d'activation des mêmes aires cérébrales plutôt que par le recrutement d'aires cérébrales distinctes**. Cela laisse penser que les substrats cérébraux des deux modes de contrôle sont identiques. À première vue, cette idée est soutenue par diverses études portant sur l'inhibition de réponse (van Belle *et al.*, 2014), le changement de tâche (Ruge *et al.*, 2013), ou la mémoire de travail (Irlbacher *et al.*, 2014). Toutefois, une analyse plus précise des données disponibles à ce jour montre que le recouvrement n'est que partiel (**Figure 13**).

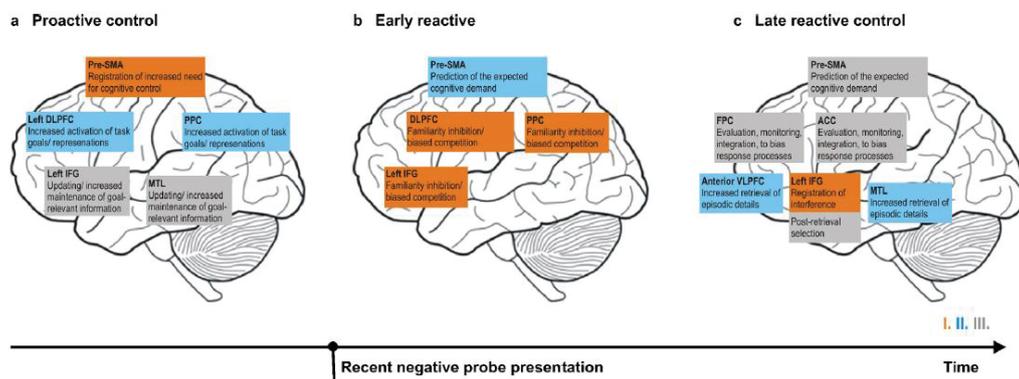


Figure 13 : Schéma des substrats cérébraux du contrôle proactif et réactif de l'interférence en mémoire de travail d'après les données disponibles dans la littérature. Les différentes couleurs traduisent une activation séquentielle des structures. Pre-SMA = aire prémotrice supplémentaire ; PPC = cortex pariétal postérieur ; DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral ; IFG = gyrus frontal inférieur ; MTL = lobe temporal médian ; ACC = cortex cingulaire antérieur. *Illustration issue de Irlbacher et al. (2014).*

4.3 DES MÉCANISMES NON SÉLECTIFS ?

La sélectivité du contrôle de l'action est remise en cause dans certains modèles. Nous regroupons ici un ensemble d'approches relativement hétérogènes mais qui ont en commun d'intégrer une composante non sélective du contrôle de l'action.

- **Le cortex frontal médian a un rôle non sélectif**

Le *What When Whether model* (**Figure 14**) est un modèle des mécanismes de contrôle de l'action volontaire (Brass & Haggard, 2008) issu de tâches expérimentales très spécifiques de génération endogène d'actions. Il distingue trois composantes : la sélection des tâches ou buts et des mouvements nécessaires pour y parvenir (*What*), le moment de réalisation de l'action volontaire (*When*), la décision d'agir ou de ne pas agir (*Whether*). **La métaphore du veto est utilisée par les auteurs pour signifier que cette dernière composante régule de manière non sélective la présence/l'absence d'action.**

D'un point de vue neurofonctionnel, les mécanismes de contrôle de l'action volontaire seraient sous tendus par un réseau frontomédian. En particulier, la composante *Whether* dépendrait de l'activité du cortex frontomédian dorsal (aire plus antérieure que la pré-AMS et plus dorsale que la zone rostro-cingulaire (Brass *et al.*, 2013; Kühn, Haggard, & Brass, 2009).

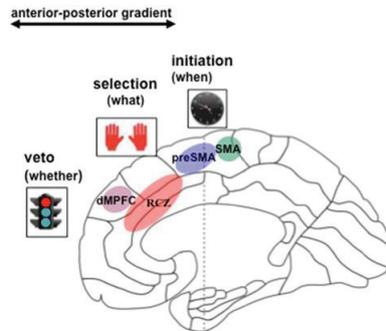


Figure 14 : Substrats corticaux du modèle *What When Whether* des actions intentionnelles. Le contrôle global de l'action (*Whether*) serait sous tendue par le dMPFC (le cortex préfrontal dorso-médian), la sélection de l'action (*What*) dépendrait du RCZ (zone rostro-cingulaire) et le moment de l'initiation de l'action (*When*) serait sous-tendu par les aires du complexe moteur supplémentaire (aire motrice supplémentaire et aire pré-motrice supplémentaire). *Illustration issue de Brass et al. (2013).*

- **Le NST et la voie hyperdirecte ont un rôle non sélectif**

Selon certains auteurs, les ganglions de la base permettent de sélectionner les réponses motrices (Figure 15 ; Mink, 2003; Nambu *et al.*, 2002) adéquates, et plus largement les représentations corticales quelle que soit leur nature (motrice, cognitive, émotionnelle ; Trapp, Schroll, & Hamker, 2012). Il a ainsi été proposé que le striatum soit responsable d'une inhibition focalisée, dépendant du contexte alors que le NST aurait un rôle plus global. En d'autres termes, **le striatum aurait un rôle sélectif alors que le NST aurait un rôle non sélectif.**

Dans cette perspective, le célèbre modèle '*hold your horses*' (Figure 16) suppose qu'**en situation de conflit, toutes les réponses potentielles sont inhibées au moyen d'un signal NoGo « global ».** Le but serait d'accorder le temps nécessaire pour décider de la meilleure option et éviter les réponses impulsives erronées. Ce modèle neuro-computationnel a été initialement développé pour rendre compte de mécanismes de sélection motivée de réponse entre des options qui sont toutes bénéfiques (Frank, 2006; Frank *et al.*, 2007). Il a récemment été généralisé aux situations qui nécessitent de supprimer l'activation d'une réponse prépondérante dans des situations de type tâche de Simon ou d'anti-saccades (Wiecki & Frank, 2013).

D'un point de vue anatomo-fonctionnel, les voies cortico-striées directes et indirectes seraient responsables d'un système de *gating* sélectif en déterminant la facilitation ou la suppression des différentes actions possibles. Ce système serait dépendant de l'activité dopaminergique qui modulerait l'activité striatale de façon phasique et tonique. **La voie hyperdirecte serait quant à elle responsable d'une régulation inhibitrice globale par la modulation du seuil de *gating* en cas de conflit entre plusieurs options.** Les arguments neuro-fonctionnels directement associés à ce

modèle sont issus de la modélisation computationnelle de données comportementales tirées de travaux chez des patients parkinsoniens stimulés au niveau du NST (Frank *et al.*, 2007).

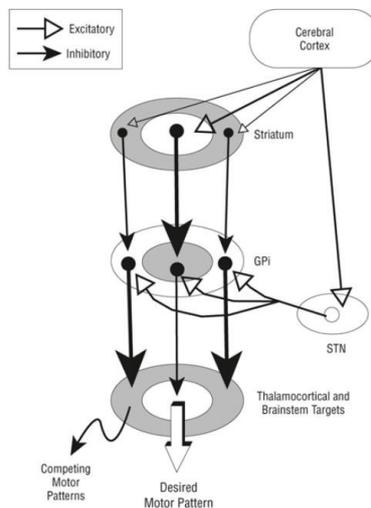


Figure 15 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base permettant la facilitation et l'inhibition des différents patterns moteurs. Illustration tirée de Mink (2003).

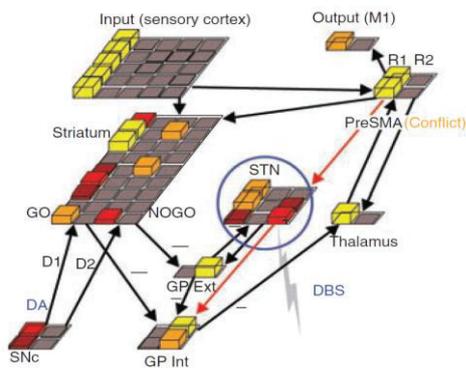


Figure 16 : 'Hold your horses', un modèle du réseau neuronal des ganglions de la base (les carrés représentent les unités, leur hauteur et leur couleur représente l'activité neuronale) dans une situation de prise de décision entre deux réponses (R1 et R2). La présuma (aire motrice pre-supplémentaire) sélectionne une réponse via les projections directes du cortex sensoriel. Son activité est modulée par les ganglions de la base via le thalamus. Les signaux Go et NoGo (en faveur et à l'encontre d'une réponse donnée) sont représentés au niveau du striatum. Ils sont modulés par des signaux d'apprentissage dopaminergiques issus de la Snc (substance noire pars compacta). Le STN (noyau sous-thalamique) envoie un signal global NoGo proportionnel au conflit détecté au niveau du complexe moteur supplémentaire via le GP (globus pallidum). La DBS (stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique) est responsable d'une impulsivité indépendante de l'activité dopaminergique qui se traduit par la production de réponses prématurées dans les situations de prise de décision conflictuelle. Illustration issue de Frank *et al.* (2007).

- Vers une approche intégrée du contrôle de l'action : la complémentarité des systèmes réactif non sélectif et proactif sélectif

Aron (2011) propose différents scénarii impliquant les interactions entre un mode de contrôle proactif sélectif et réactif non sélectif de l'inhibition de réponse. Cet auteur propose qu'en l'absence de contrôle proactif, l'implémentation d'un contrôle réactif non sélectif sous tendu par la voie hyperdirecte sur la base du modèle 'hold your horses' (cf. page 56 ; Figure 16) signerait un système inhibiteur « d'urgence ». On remarquera que contrairement aux deux modèles précédents, Aron (2011) suppose que la source corticale de ce type de contrôle est latérale et non médiale. Le contrôle sélectif proactif dépendrait de la voie indirecte. Lorsque le contexte de la tâche le permet, il serait mis en œuvre de manière anticipée via l'influence du CPFDL (cf. page 54 ; Figure 17).

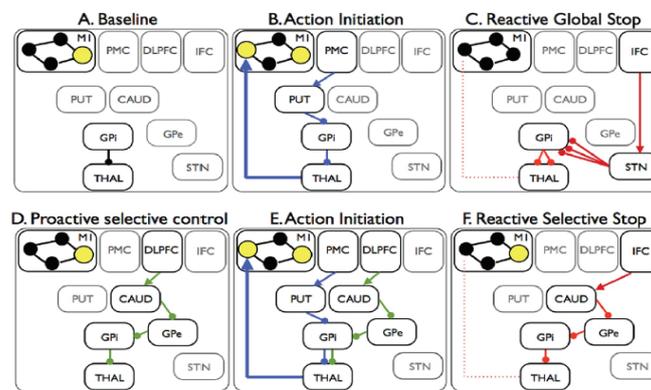


Figure 17 : Circuits fronto-sous-corticaux hypothétiques contrôlant la suppression de la réponse d'après Aron (2011). A) A l'état de repos, le *globus pallidus* inhibe de façon tonique les projections thalamo-corticales. B) Le sujet initie un mouvement de la main via la voie directe. Le cortex prémoteur active le *putamen* qui inhibe à son tour le *globus pallidus*. Cela conduit à la levée de l'inhibition des projections thalamocorticales et augmente l'activation de la commande motrice de la main au niveau de l'aire motrice primaire. C) En cas de nécessité de suspendre toute action, la voie hyperdirecte a un rôle global de suppression des projections thalamocorticales. D) Le contrôle proactif sélectif dépendrait de la voie indirecte. En cas de préparation à la suppression de l'action, le cortex préfrontal dorso-latéral activerait le noyau caudé qui préparerait l'inhibition des projections thalamocorticales via le *globus pallidus* et possiblement le noyau sous-thalamique. E) Lors de l'initiation de l'action, la préparation de l'inhibition des projections thalamocorticales est maintenue. Les temps de réponse sont donc particulièrement lents. F) L'apparition d'un signal Stop impliquerait le déclenchement de la voie indirecte inhibitrice via le cortex frontal inférieur. La performance du sujet serait ainsi meilleure lorsque cette voie a été préactivée (D). PMC = cortex prémoteur ; DLPFC = cortex préfrontal dorso-latéral ; IFC = cortex frontal inférieur ; CAUD = noyau caudé ; GPi = *globus pallidus* interne ; GPe = *globus pallidus* externe ; THAL = thalamus ; STN = noyau sous-thalamique. Illustration issue d'Aron (2011).

En résumé :

○ **L'inhibition est un mécanisme clé du contrôle de l'action qui est cependant extrêmement difficile à caractériser. Au cours de ce chapitre, nous avons pu mettre en évidence deux facteurs explicatifs.**

▪ **Le premier est d'ordre méthodologique. L'étude des substrats neurocognitifs du contrôle de l'action est contrainte par les limites inhérentes aux paradigmes expérimentaux et aux techniques d'imagerie cérébrale. Il semble toutefois que des techniques avancées du traitement du signal EEG permettent d'aboutir à un compromis raisonnable entre résolution spatiale et temporelle; les deux facteurs étant indispensables pour appréhender la dynamique des processus neurocognitifs. Cette technique d'imagerie pourrait donc s'avérer particulièrement intéressante pour appréhender la dynamique du contrôle inhibiteur de l'action.**

▪ **Le second facteur est d'ordre conceptuel. L'inconsistance des résultats de la littérature s'appuyant sur une approche traditionnelle du contrôle de l'action pourrait être liée à la surestimation du rôle des mécanismes inhibiteurs réactifs et sélectifs et à l'absence de considération des mécanismes inhibiteurs proactifs et non sélectifs.**

CHAPITRE 3 - LE CONTRÔLE PROACTIF DE L'INHIBITION NON SÉLECTIVE DE L'ACTION

La remise en cause du modèle standard de l'inhibition de réponse (réactif et sélectif) conduit à des propositions théoriques incluant des approches proactives et non sélectives. Nous explorons dans les paragraphes qui suivent les arguments en faveur d'un modèle proactif non sélectif. Ce mode de contrôle est, par définition, susceptible d'être mis en jeu dans un grand nombre de situations exécutives. À ce jour, il n'a été élaboré que sur la base de tâches extrêmement réductionnistes. Toute forme de généralisation reste donc spéculative.

1 LE CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF⁵ : UN MÉCANISME DE CONTRÔLE TONIQUE ET CONTEXTUEL

Deux formulations ont été proposées pour décrire l'influence d'un contrôle proactif non sélectif sur le déclenchement des actions : l'inhibition proactive (Boulinguez *et al.*, 2008; Criaud *et al.*, 2012; Jaffard *et al.*, 2007; 2008) et le contrôle proactif de l'inhibition automatique (Albares, 2014; Albares *et al.*, 2014a; Lio, 2014).

Bien que les données empiriques acquises (en IRMf et en EEG) ne soient entièrement superposables, ces deux hypothèses ne sont pas contradictoires en soi ni mutuellement exclusives. La première est purement proactive et repose sur l'idée d'un verrouillage anticipé de l'action alors que la seconde suppose une forte interaction entre des processus proactifs (de contrôle) et réactifs (inhibiteurs).

1.1 LE VERROUILLAGE ANTICIPÉ DE L'ACTION

1.1.1 PRINCIPE DE L'INHIBITION PROACTIVE NON SÉLECTIVE

Des travaux récents chez le sujet sain (Boulinguez *et al.*, 2009, 2008; Criaud *et al.*, 2012; Jaffard *et al.*, 2008, 2007), en clinique (Ballanger *et al.*, 2009b), et chez l'animal (Lo *et al.*, 2009; Stuphorn,

⁵ Dans la suite de ce document, nous utilisons indifféremment les termes de **contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action** ou de **contrôle inhibiteur proactif** pour nous référer à la fonction inhibitrice du contrôle proactif et non sélectif de l'action (même si celui-ci ne repose pas exclusivement sur des substrats cérébraux de nature inhibitrice au sens physiologique du terme).

Brown, & Schall, 2010) ont émis l'hypothèse selon laquelle la capacité à retenir une réponse à une stimulation reposerait sur des mécanismes de verrouillage qui sont en place avant que les processus d'initiation du mouvement ne se déclenchent. L'inhibition serait donc active et effective avant l'apparition des *stimuli* : elle est dite proactive. De plus, elle s'appliquerait indifféremment à tous les *stimuli* susceptibles d'être présentés : elle est dite non sélective (Figure 18).

Le but de ce contrôle inhibiteur proactif est d'empêcher le déclenchement de mouvements qui seraient potentiellement inappropriés à la situation, ou non-désirés. A l'instar du *dual route model* (Eimer, 1995; Forstmann *et al.*, 2008; Kornblum *et al.*, 1990; Ridderinkhof, 2002; Figure 10), ou du *'hold your horses' model* (Frank, 2006; Frank *et al.*, 2007; Figure 16), il s'agirait de laisser le temps aux processus décisionnels de statuer sur la réponse pertinente à fournir. L'inhibition doit ensuite être levée pour permettre le déclenchement des réponses volontaires, contrôlées, de longue latence.

Ce contrôle serait mis en place lorsque le contexte est incertain (Wardak *et al.*, 2012); autrement-dit dans la plupart des situations de la vie quotidienne. Il a ainsi été proposé qu'il s'agisse d'un mode de contrôle par défaut du système exécutif. L'inhibition ne serait levée que pendant de courtes périodes lorsque l'opportunité de réactions automatiques se présente (Criaud *et al.*, 2012).

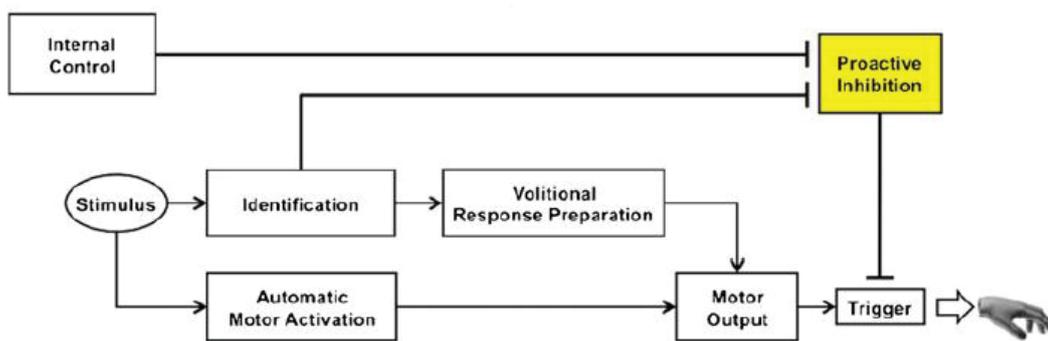


Figure 18 : Modèle d'inhibition proactive non sélective. L'inhibition proactive est l'état par défaut du système exécutif. Elle permet d'empêcher les réponses automatiques non désirées pour préparer des réponses volontaires de longue latence. L'inhibition proactive peut être levée lorsque le contexte favorise la réalisation de réponses automatiques.

1.1.2 MISE EN ÉVIDENCE EXPÉRIMENTALE DANS LES SITUATIONS A FORTE CONTRAINTE DE CONTRÔLE

La mise en évidence expérimentale du contrôle inhibiteur proactif nécessite une adaptation substantielle des paradigmes classiques d'étude du contrôle de l'action. Pour illustrer ce point, nous nous référerons à une tâche typique de l'étude de la restriction d'action : la tâche de Go-NoGo (Figure 19). D'après le modèle d'inhibition proactive non sélective, ce n'est pas l'identification du signal NoGo qui déclencherait les activations inhibitrices, mais c'est au contraire l'identification du signal Go qui induirait la levée de l'inhibition. Le modèle suppose que le contrôle inhibiteur serait implémenté en condition d'incertitude mais ne le serait pas lorsque le contexte ne recèle pas d'incertitude. Dans cette condition précise, le sujet est censé laisser libre court aux automatismes sensorimoteurs via les processus d'activation directe (Boulinguez *et al.*, 2008; McBride, Boy, Husain, & Sumner, 2012; Sumner & Husain, 2008).

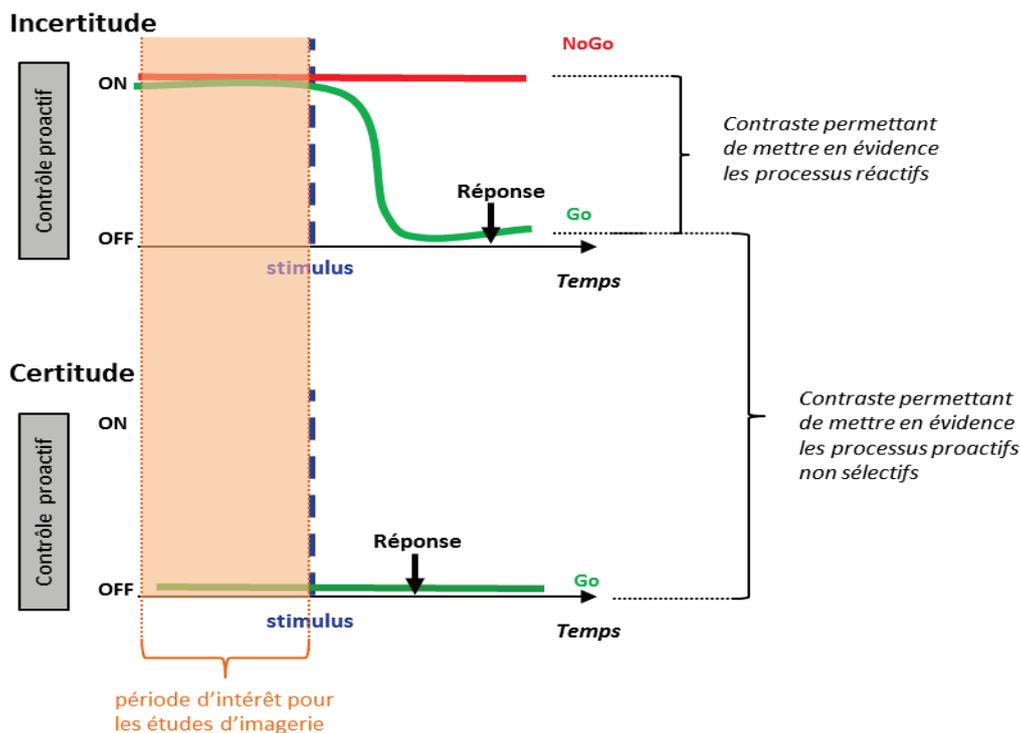


Figure 19 : Mise en évidence expérimentale des mécanismes inhibiteurs proactifs non-sélectifs. L'illustration présente le cas d'une tâche de Go-NoGo mais le principe généralisable aux autres situations expérimentales du contrôle de l'action.

La mise en évidence des mécanismes proactifs non sélectifs passe donc par :

- l'utilisation d'une condition de contrôle dans laquelle les participants sont certains avant le début d'un essai que la situation ne comporte pas d'incertitude événementielle. Cette condition de contrôle peut être implémentée au moyen de protocoles en blocs, où sont présentés alternativement un bloc d'essais mixte (condition d'incertitude, tous les types d'essais sont mélangés et aléatoires) et un bloc de contrôle (seuls des essais go sont présentés ; Jaffard *et al.*, 2008, 2007) ; ou au moyen de *designs* dans lesquels un indice indique au début de chaque essai au participant la condition (incertitude ou contrôle) dans laquelle il se trouve (Criaud *et al.*, 2012).

- l'enregistrement de l'activité cérébrale au cours de la période qui précède l'apparition des *stimuli* (*cf.* page 62).

La différence de TR entre les situations avec et sans incertitude est souvent attribuée à la charge attentionnelle qui pèse sur la condition d'incertitude par rapport à la condition de contrôle (Chikazoe *et al.*, 2009). Le modèle proactif non sélectif suggère que cette différence de TR ne reflète pas qu'un coût attentionnel, mais indexe également le temps nécessaire au déverrouillage des mécanismes d'initiation de l'action (Ballanger *et al.*, 2009b; Boulinguez *et al.*, 2009; Jaffard *et al.*, 2007; 2008). Ce mécanisme exécutif qui consisterait à passer d'un mode contrôlé (*i.e.* inhibé) à un mode automatique (*i.e.* non-inhibé) est par ailleurs évocateur de célèbres travaux de référence ne concernant pas directement les modèles d'inhibition (Isoda et Hikosaka, 2007; Hikosaka et Isoda, 2010).

1.1.3 EXPLORATION PAR L'ANALYSE DU SIGNAL BOLD

Dans une étude en IRMf utilisant un paradigme d'amorçage adapté, Jaffard *et al.* (2008) retrouvent que ce contrôle sur-activerait un réseau composé du cortex frontal dorso-médian et du *precuneus*/cortex cingulaire postérieur, ainsi que du lobule pariétal inférieur gauche/gyrus temporal moyen. Les régions hypoactivées par ce contrôle seraient composées d'un circuit moteur incluant le cortex moteur primaire, l'AMS et le *putamen*.

Le contrôle inhibiteur proactif non sélectif serait donc sous tendu par un réseau fronto-pariétal médian. Ces substrats neuronaux évoquent très directement le *default mode network* (DMN; Greicius *et al.*, 2003; Raichle & Snyder, 2007; Raichle *et al.*, 2001; **Figure 3**) qui se désactive lors de l'engagement dans une tâche. La fonction exacte de ce réseau n'est pas définie mais son activité semble étroitement liée aux capacités exécutives. Il est possible que la désactivation du DMN lors de l'engagement dans une tâche rende compte de la levée de l'inhibition proactive. D'ailleurs, il a été montré que l'activité et la connectivité fonctionnelle du DMN au repos augmentent dans un contexte de charge cognitive forte et sont corrélées à la performance comportementale (Hampson *et al.*, 2010; Hampson *et al.*, 2006; Newton *et al.*, 2011; Pyka *et al.*, 2009; Sala-Llonch *et al.*, 2012; Waites *et al.*, 2005). Les différences interindividuelles dans diverses tâches exécutives sont également corrélées à l'activité ou la connectivité fonctionnelle au repos du lobe pariétal inférieur, du CCA et du *precuneus* (Reineberg *et al.*, 2014; Seeley *et al.*, 2007; Visintin *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2014). Il a ainsi été proposé que le contrôle inhibiteur proactif puisse être l'une des fonctions du DMN (Jaffard *et al.*, 2008)⁶. Le contrôle inhibiteur constituerait ainsi l'état par défaut du système exécutif (Criaud *et al.*, 2012).

1.2 MODULATION PROACTIVE DE L'EXCITABILITÉ DES RÉSEAUX D'INHIBITION RÉACTIVE AUTOMATIQUE

1.2.1 EXPLORATION DYNAMIQUE PAR ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

De récents travaux (Albares, 2014; Albares *et al.*, 2014a ; Lio, 2014) ont cherché à mettre en évidence la dynamique du contrôle de l'inhibition non sélective. Bien entendu, ces travaux ont appliqué les indispensables prérequis méthodologiques décrits plus haut (*cf.* page 62). Surtout, ils ont implémenté des techniques avancées d'analyse EEG permettant de caractériser à la fois les états toniques et les activités phasiques avec une résolution temporelle optimale et une résolution spatiale (corticale) relativement satisfaisante. Enfin, il faut noter que les analyses ont été réalisées en aveugle, cerveau entier ce qui permet de s'affranchir des biais inhérents aux études en région d'intérêt⁷. Les résultats permettent d'identifier trois types de phénomène.

⁶ Cette idée est parfaitement cohérente avec le fait que le DMN ait été initialement mis en évidence au moyen de tâches de visionnage passif dans lesquelles il était explicitement demandé au sujet de se retenir de répondre (*e.g.* Mazoyer *et al.*, 2001).

⁷ Pour le détail des aspects méthodologiques, *cf.* Albares, Lio, et Boulinguez (*in press*).

- **Activité motrice et inhibition automatiques réactives**

Au niveau réactif, tous les *stimuli* présentés dans un contexte d'incertitude évoquent une activation précoce du CMS⁸ par rapport à une condition de contrôle qui ne requiert pas d'inhibition de réponse. Cette activation prend la forme d'une augmentation de l'activité BOLD évoquée, d'une atténuation du potentiel évoqué (à 170 ms) par la source EEG localisée dans la même région et d'une augmentation de l'activité évoquée dans la bande de fréquence *alpha* de cette même source (Albares *et al.*, 2014a). Ce patron de résultats suggère que la bouffée d'activité *alpha*, marqueur physiologique de l'activité de populations d'interneurons inhibiteurs (Haegens *et al.*, 2011; Hindriks & van Putten, 2013; Jensen & Bonnefond, 2013; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007; Lorincz *et al.*, 2009; Mazaheri *et al.*, 2009) a pour fonction d'atténuer le potentiel évoqué marqueur de l'activité excitatrice automatique du CMS. Cette interprétation est renforcée par le fait que les données EEG prédisent très précisément les données comportementales sur une base essais par essais (**Figure 20**).

- **Modulation tonique proactive dans les bandes *alpha* et *beta***

Par ailleurs, il s'avère que cette activité évoquée est directement corrélée à la puissance de l'activité proactive tonique au niveau des bandes de fréquence *alpha* et *beta* (**Figure 21**). Dans la littérature, les données abondent pour suggérer que les oscillations *alpha* indexeraient l'inhibition du traitement des informations au sein d'une région donnée (Hindriks & van Putten, 2013; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Klimesch *et al.*, 2007; Mathewson *et al.*, 2011) alors que les oscillations *beta* indexeraient plutôt le contrôle top-down de la communication entre les aires sensori-motrices et non sensori-motrices (Buschman *et al.*, 2012; Jensen *et al.*, 2005; Kilavik *et al.*, 2013; K. Wang *et al.*, 2014; Gilbertson, 2005; Kilavik *et al.*, 2013; Pogosyan *et al.*, 2009; Swann *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2008). De plus, il est établi que l'initiation de l'action est précédée par une désynchronisation de la bande *beta* qui aurait donc un rôle antikinétique (Benis *et al.*, 2014; Brown, 2006; Cassidy *et al.*, 2002; Gilbertson, 2005; Kühn *et al.*, 2004). La revue de la littérature réalisée par Engel et Fries (2010) conclut au fait que l'activité *beta* signale le maintien du contrôle dans les tâches cognitives. Les oscillations *alpha* et *beta* retrouvées sont donc largement compatibles avec l'idée d'un contrôle proactif tonique de l'inhibition.

L'activité *beta* est retrouvée dans des sources fronto-pariétales médiales incluant le CMS, CCA/CMS et le *precuneus*. L'activité de nature inhibitrice est retrouvée à la fois dans le CMS, le *precuneus* et dans le cortex visuel (*cuneus* et cortex visuel latéral ; **Figure 21**). Ce pattern d'activité est compatible avec les différentes fonctions qui ont pu être attribuées à ces régions, en particulier la préparation, l'exécution motrice et le contrôle pour le CMS (Boy *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2009; S. Kühn *et al.*, 2009; Tanji & Mushiake, 1996) et l'inhibition pour le *precuneus* (Fuentes *et al.*, 2012; Zhang & Li, 2012; Jaffard *et al.*, 2008). Toutefois, il ne se superpose pas entièrement aux données

⁸ La précision spatiale de la technique EEG utilisée ne permet pas de distinguer l'AMS de la pré-AMS.

obtenues en IRMf (Jaffard *et al.*, 2008) ou en magnétoencéphalographie (Hwang *et al.*, 2014). Le principal point d'achoppement est l'absence d'activité de contrôle par le CPFDL.

Les zones corticales réagissant dans la bande de fréquence *alpha* sont typiquement associées à des processus de gating de l'information sensori-motrice. Elles correspondent à l'atténuation des traitements visuels et à la réduction de l'excitabilité cortico-motrice (**Figure 21**). Les résultats de Lio (2014) ne sont donc pas surprenants. Toutefois, il convient de souligner que l'inhibition locale n'est pas uniquement retrouvée dans le cortex moteur comme attendu. Elle opère également via la modulation de l'attention visuelle, accréditant une nouvelle fois l'idée de la difficile désambiguïsation de l'attention et de l'inhibition motrice.

- **Les oscillations *beta* contrôlent l'activité *alpha***

Les travaux de Lio (2014) confirment que l'activité *alpha* est sous le contrôle de l'activité *beta*. En effet, suite à l'apparition d'un *stimulus Go*, l'activité proactive se désynchronise plus précocement pour la bande *beta* que la bande *alpha*. Des analyses de connectivité fonctionnelle suggèrent que la seconde est entraînée par la première (**Figure 22**). L'idée d'une modulation des ondes *alpha* des aires sensorielles et prémotrices par les aires antérieures frontales n'est pas nouvelle (Hwang *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2014; Mathewson *et al.*, 2014; Müller *et al.*, 2014). Ce qui est plus inattendu par contre, c'est que l'origine de ce contrôle semble résider dans le *precuneus* et le CCA/CMS.

L'activité *beta* retrouvée au niveau du cortex frontal médian et du *precuneus* indexerait l'exercice d'un contrôle proactif tonique sur les traitements sensori-moteurs. En cas d'incertitude contextuelle, elle permettrait d'atténuer la saillance perceptive des *stimuli* et d'augmenter la sensibilité des réseaux locaux du CMS via le contrôle des oscillations *alpha* inhibitrices.

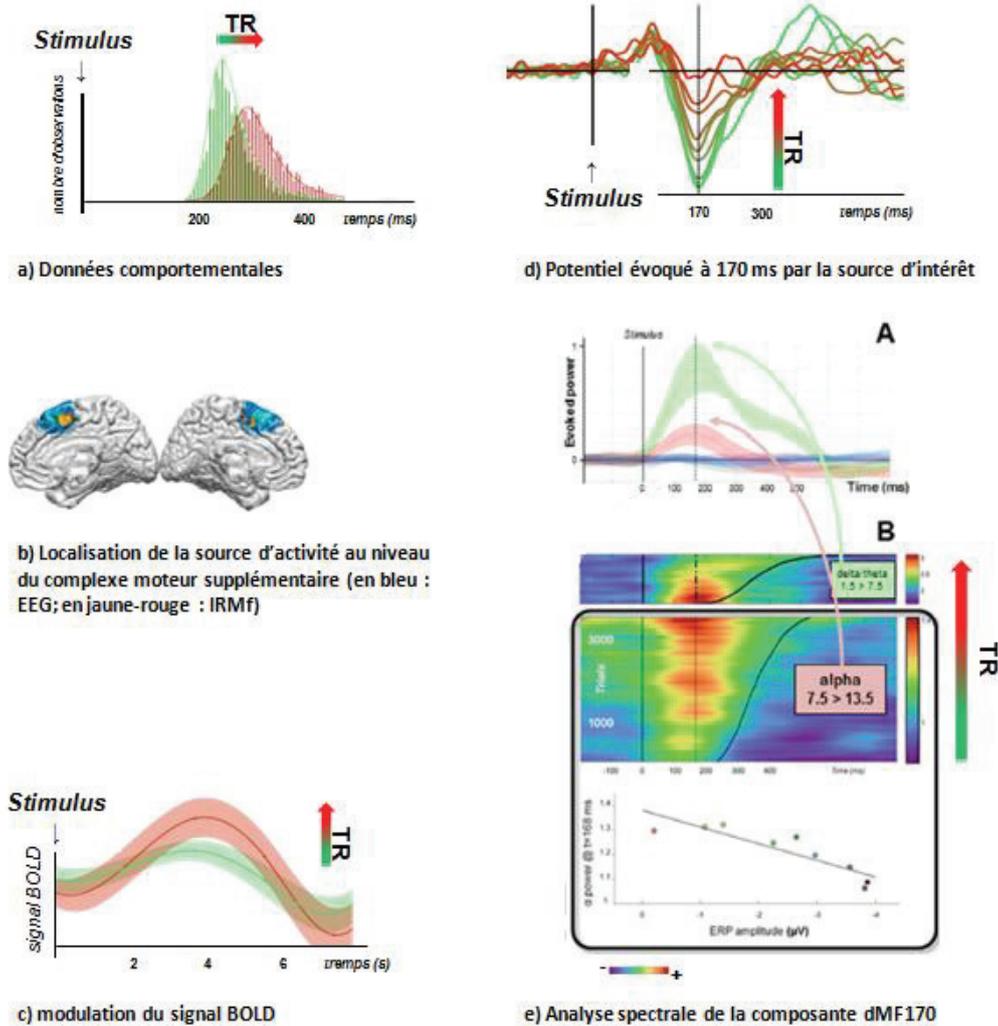


Figure 20 : Marqueurs physiologiques de l'activation automatique et de l'inhibition automatique de réponse.
a) Données comportementales : distribution des temps de réponse en fonction de l'incertitude contextuelle dans une tâche de Go-NoGo. **b) Localisation de la source d'activité** au niveau du complexe moteur supplémentaire (CMS) : les deux techniques d'imagerie retrouvent l'implication de la même région cérébrale. En IRMf (en jaune-rouge), le contraste incertitude > certitude pour les essais Go ne retrouve que le CMS parmi les aires corticales susceptibles d'avoir une fonction inhibitrice. En EEG (en bleu), c'est au niveau du CMS que l'activité moyenne évoquée diffère le plus précocement en fonction du niveau d'incertitude suite à l'apparition d'un *stimulus* Go. **c) Modulation du signal BOLD** en fonction du niveau d'incertitude. **d) Potentiel évoqué à 170 ms** par la source localisée au niveau du CMS : l'amplitude du potentiel est corrélée à la latence du temps de réponse. **e) Analyse spectrale** de la composante évoquée à 170 ms (dMF170) : représentation de la puissance de l'activité spectrale évoquée (gradient bleu-rouge) autour de 170 ms pour chacun des essais triés en fonction de la latence du temps de réponse. Plus le temps de réponse est long, plus l'activité dans la bande *alpha* est importante, et plus l'activité dans la bande *delta*/*theta* est faible. La puissance de l'activité *alpha* est inversement corrélée à l'amplitude du potentiel évoqué. En vert = essais Go dans la condition de certitude (tous les essais sont de type Go) comprenant les temps de réponse les plus courts; En rouge = essais Go dans la condition d'incertitude (les essais sont de type Go ou NoGo) comprenant les temps de réponse les plus longs. *Illustration adaptée d'Albares et al. (2014a).*

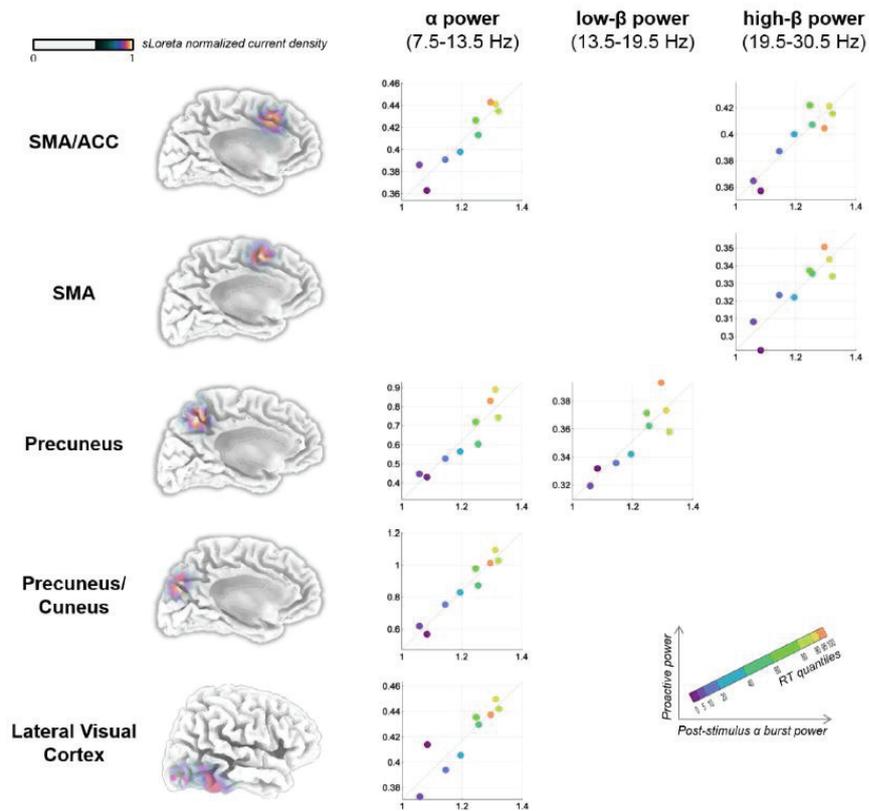


Figure 21 : Réseau cérébral du contrôle proactif des réponses dans une tâche de Go-NoGo révélé par l'analyse en composante indépendante de données EEG. Ces différentes composantes ont pour caractéristique d'avoir une activité proactive tonique qui augmente avec l'incertitude contextuelle (et donc le temps de réponse) et qui se désynchronise suite à l'apparition d'un *stimulus* Go. De plus, leur puissance spectrale dans les bandes *alpha* et *beta* est corrélée linéairement à l'amplitude de l'activité *alpha* évoquée à 170ms au niveau du complexe moteur supplémentaire. ACC = cortex cingulaire antérieur; SMA = aire motrice supplémentaire. *Illustration issue de Lio (2014).*

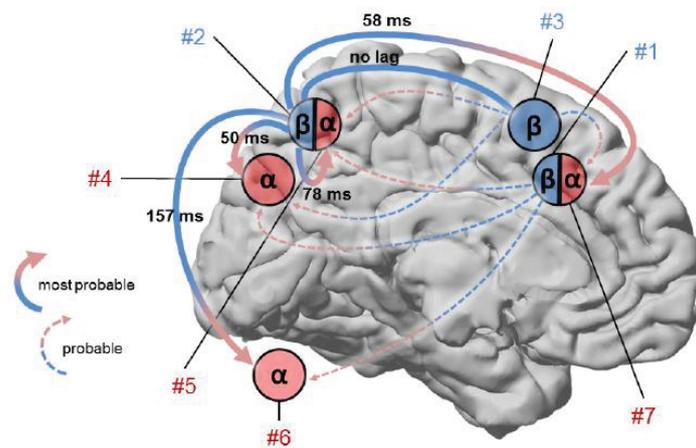


Figure 22 : Représentation synthétique des connexions fonctionnelles entre les différentes sources et bande d'activité identifiées. Sont représentées les connexions les plus probables pour chaque source *alpha* et les connexions *beta/beta* significatives. #1: cortex cingulaire antérieur/ aire motrice supplémentaire; #2 et #5: *precuneus*; #3 : aire motrice supplémentaire; #4 : *precuneus/cunéus*; #6 : cortex visuel latéral. *Illustration issue de Lio (2014).*

1.2.1 MODÉLISATION COGNITIVE

Albares *et al.* (2014; 2014a) et Lio (2014) ont amendé le modèle cognitif du contrôle inhibiteur proactif en fonction des résultats obtenus dans leurs études. Ils proposent que le contrôle inhibiteur proactif et non sélectif repose sur un mécanisme relativement complexe et en apparence contradictoire par lequel tout mouvement volontaire nécessite la mise en œuvre de processus d'inhibition automatique de réponse. A l'inverse, la production de réponses automatiques nécessiterait l'intervention d'un contrôle *top-down* dont la finalité serait d'inhiber temporairement l'inhibition automatique de réponse (Figure 23). En fonction de l'incertitude contextuelle, les individus pourraient passer de manière contrôlée et proactive d'un mode d'inhibition de réponse automatique (permettant l'élaboration de réponses volontaires de longue latence), à un mode automatisé de réactivité sensori-motrice, et inversement. On retrouve ici l'idée d'un pilotage proactif des processus automatiques réactifs déjà avancée par Boy *et al.* (2010b). La notion de réglage de gain permet de rendre compte de données comportementales suggérant que le niveau de contrôle proactif peut-être ajusté de façon paramétrique et dynamique aux contraintes de la tâche (Wardak *et al.*, 2012).

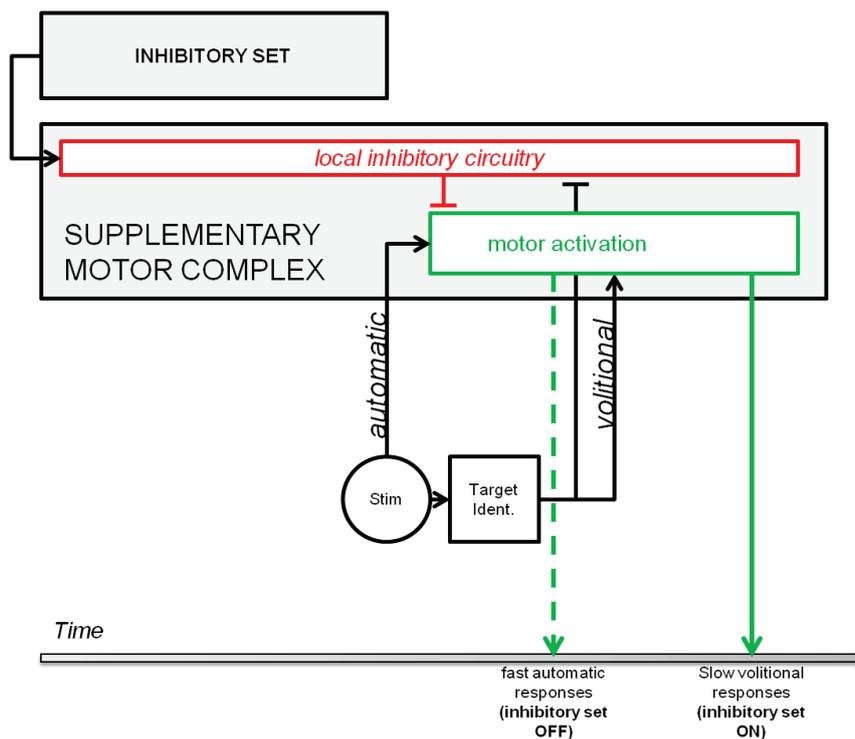


Figure 23 : Modèle du contrôle proactif de l'inhibition automatique réactive. D'après Albares (2014) et Lio (2014).

1.3 LES QUESTIONS EN SUSPENS

Si les travaux d'Albares (2014) et de Lio (2014) apportent des avancées significatives dans la caractérisation des processus de contrôle non sélectif de l'initiation de l'action, certaines questions restent néanmoins en suspens.

- **L'activité proactive pilote-t-elle réellement les mécanismes réactifs ?**

Il faut rappeler que les corrélations entre activité proactive et réactive ne prouvent pas l'existence d'une relation de cause à effet. Leur dynamique temporelle est néanmoins un indice robuste en faveur d'un tel lien de causalité.

- **Quelle zone frontale est-elle cruciale ?**

De manière étonnante, Lio (2014) ne met pas en évidence le rôle de régions qui ont pourtant été précédemment incriminées dans le contrôle inhibiteur proactif. C'est en particulier le cas du cortex préfrontal médian (Jaffard *et al.*, 2008; S. Kühn *et al.*, 2009). On remarquera que ces études utilisent à la fois une technique d'analyse de l'activité cérébrale différente (IRMf) et des paradigmes expérimentaux différents de l'étude de Lio (2014).

- **Des substrats sous-corticaux sont-ils également impliqués ?**

Enfin, par définition, l'utilisation de l'EEG ne permet pas d'avoir accès aux substrats sous-corticaux du contrôle de l'action. L'activité des ganglions de la base (et plus particulièrement du NST, pivot de l'inhibition de réponse) est traditionnellement considérée comme réactive par nature. Plusieurs indices convergent néanmoins pour supposer leur implication dans un mode de contrôle proactif. Premièrement, l'activité tonique du *globus pallidus* interne correspond aux propriétés du modèle proactif non-sélectif (*cf.* page 61). Deuxièmement, le striatum a été impliqué dans des processus proactifs (Vink *et al.*, 2014; Zandbelt *et al.*, 2013). Troisièmement, il a récemment été montré que l'activité du NST est peut-être à la fois réactive et proactive (Benis *et al.*, 2014). D'ailleurs, les analyses en LFP insistent sur le rôle de l'activité *beta* générée par cette structure dans le contrôle de l'action (Bastin *et al.*, 2014; Benis *et al.*, 2014; Brown, 2006; Ray *et al.*, 2012).

- **Un mécanisme exécutif commun à différentes situations du contrôle de l'action ?**

Le contrôle inhibiteur proactif représenterait un état exécutif « par défaut » (Criaud *et al.*, 2012). De fait, il est susceptible d'intervenir dans tout type de situation requérant la production d'une action, quelle que soit sa nature. Les données empiriques disponibles à ce jour ne concernent toutefois que des situations expérimentales dites de restriction d'action simple. On peut donc se demander si ce mécanisme représente bien un pivot du fonctionnement exécutif.

2 LE CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF : UN PIVOT DES FONCTIONS EXÉCUTIVES ? (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°1)

Tester la généralisation du modèle équivaut à déterminer si le mécanisme d'inhibition proactive non sélective est bien un mécanisme exécutif élémentaire, commun à l'ensemble des situations de production d'action comme le proposent Craud *et al.* (2012). Dans le cas contraire, cela voudrait dire qu'il existe des processus spécifiques à chaque type d'action, comme le suggèrent les travaux affirmant le caractère multifacette de l'inhibition (Bari et Robbins, 2013).

Nous testons ici l'hypothèse d'un mécanisme exécutif commun dans une situation expérimentale de production d'action aussi différente que possible de celles mises en œuvre dans les études présentées dans la section précédente (situation simple dite de restriction d'action). Les paradigmes expérimentaux classiques du contrôle de l'action (cf. page 45 ; Figure 8) se différencient sur deux points : la nature des effecteurs (*i.e.* réponses généralement manuelle, vocale ou oculaire) et la complexité de la tâche (*i.e.* en termes de charge cognitive par exemple). Un paradigme de *task switching* constitue typiquement une tâche exécutive complexe puisqu'il consiste en la sélection de règles d'action en fonction du contexte (Koechlin *et al.*, 2003).

2.1 ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'IMPLICATION DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DANS L'IMPLÉMENTATION ET LE MAINTIEN DES RÈGLES D'ACTION

- Arguments en faveur de l'implication de mécanismes proactifs : la préparation au changement de tâche

Dans le paradigme de *task switching*, l'idée d'un mécanisme anticipé du contrôle des réponses remonte en particulier aux travaux de Monsell (1996). Selon cet auteur chaque tâche cognitive requiert la mise en place d'une configuration particulière des ressources mentales appelée *task-set*. Lorsque la tâche change, il est nécessaire de modifier ce *task-set* pour répondre correctement aux nouvelles exigences environnementales. La reconfiguration du *task-set* inclut le déplacement de l'attention vers d'autres éléments perceptifs ou vers d'autres critères conceptuels et le rappel des objectifs et des règles d'action permettant ainsi le changement du type de réponse. Selon cet auteur, il s'agit d'une opération coûteuse en temps et expliquerait le coût de changement de tâche connu sous le terme de *switch cost*. Cette reconfiguration pourrait toutefois s'effectuer de manière anticipée sur la base d'indices perceptifs partiels, avant même l'apparition du *stimulus* d'intérêt (Monsell, 2003)⁹. Cette hypothèse a donné lieu à de nombreux travaux évaluant l'effet d'indices préparatoires sur le traitement ultérieur des *stimuli* dans des paradigmes de *task switching* (Cheyne, Ferrari, &

⁹ D'autres auteurs réfutent l'idée selon laquelle cette préparation puisse expliquer l'ensemble des données comportementales. De même, le fait qu'elle requiert des mécanismes spécifiques au changement de tâche ou généraux de préparation à la réalisation d'une tâche cognitive est largement débattu (Karayanidis *et al.*, 2010; Kiesel *et al.*, 2010; Koch *et al.*, 2010; Vandierendonck *et al.*, 2010).

Cheyne, 2012; Gladwin & de Jong, 2005; Gladwin, Lindsen, & de Jong, 2006; Jamadar *et al.*, 2010; Mansfield *et al.*, 2012; Karayanidis, & Cohen, 2012; Lavric, Mizon, & Monsell, 2008; Nessler, Friedman, & Johnson, 2012; Poljac & Yeung, 2014). Ils renvoient tout à fait à l'hypothèse d'un contrôle proactif sélectif (Braver *et al.*, 2007 ; 2012) qui serait sous-tendu par la pré-activation des réseaux impliqués dans les traitements réactifs (Ruge *et al.*, 2013). Si ces travaux ne se situent pas dans le cadre du modèle que nous souhaitons mettre à l'épreuve, ils sont toutefois compatibles avec l'idée de l'intervention de mécanismes proactifs dans les tâches de sélection de règles d'action en fonction du contexte.

- **Arguments en faveur de l'implication du cortex frontal médian dans les paradigmes de changement de tâche**

Les études réalisées chez l'homme (*e.g.* Rushworth *et al.*, 2002) et l'animal (*e.g.* Isoda et Hikosaka, 2007) montrent que le cortex frontal médian est impliqué de manière réactive et transitoire lors du changement de tâche dans une situation de sélection de règle d'action. Une partie de l'activité attribuée à l'implémentation de règle d'action pourrait donc être liée au contrôle inhibiteur des réponses.

- **Arguments en faveur de l'implication du contrôle proactif de l'inhibition non sélective dans les tâches exécutives complexes**

Des arguments indirects en faveur de l'existence d'un contrôle inhibiteur proactif non sélectif dans le maintien de règles d'action proviennent aussi des études portant sur les relations entre le *DMN* et la performance cognitive dans des tâches de mémoire de travail.

La suppression de l'activité du *DMN* est en effet plus importante lorsque la charge cognitive augmente (McKiernan *et al.*, 2003; Pallesen *et al.*, 2009; Pyka *et al.*, 2009; Singh & Fawcett, 2008). De plus, la performance obtenue dans ces tâches complexes est corrélée au degré de désactivation du *DMN* (Greicius *et al.*, 2003; Greicius & Menon, 2004; Meyer *et al.*, 2012).

Bien qu'ils soient compatibles avec l'hypothèse du contrôle inhibiteur proactif dans des situations exécutives complexes, ces résultats ne portent pas directement sur le lien entre l'activité corticale qui précède le *stimulus* et la performance comportementale qui suit son apparition. Les périodes de repos sont en effet mesurées indépendamment des essais ou après la production des réponses. La participation du contrôle inhibiteur proactif à la performance obtenue dans une tâche exécutive complexe de sélection de règles d'action reste donc à objectiver.

- **Arguments en faveur du contrôle inhibiteur proactif des actions non manuelles**

La récente étude magnétoencéphalographique menée par Hwang *et al.* (2014) évalue la dynamique corticale du contrôle proactif des saccades oculaires. Les auteurs montrent que les oscillations *beta* générées au niveau du CPFDL sont responsables d'un signal de contrôle top-down et sont à l'origine de l'inhibition fonctionnelle du système oculomoteur indexée par la modulation de l'activité *alpha* au sein du *frontal eye field*. Ces résultats ne sont que partiellement similaires avec les

données de Lio (2014) présentées au paragraphe précédent suggérant que les sites de contrôle des mécanismes proactifs pourraient varier en fonction des effecteurs requis. Il faut toutefois noter que les résultats de Hwang *et al.* (2014) n'excluent pas la participation des aires frontales médiales puisqu'elles sont particulièrement difficiles à identifier en magnétoencéphalographie et ont été exclues des analyses. Au contraire, les données rapportées par Piai *et al.* (2013), Xue, Aron, & Poldrack (2008) et Barch (2001) suggèrent fortement que le contrôle de l'action serait sous-tendu par l'activité frontale médiale quel que soit l'effecteur (réponses manuelles ou vocales). D'ailleurs, la génération auto-initiée de mots semble impliquer le cortex frontal médian (Crosson *et al.*, 2001; Wagner *et al.*, 2014).

Bien que des mécanismes de contrôle semblables puissent intervenir en cas de réponse manuelle et vocale, aucune étude publiée à ce jour ne teste directement la participation du contrôle proactif de l'inhibition dans une tâche verbale.

2.2 CONTRAINTES MÉTHODOLOGIQUES

D'abord, la majorité des études portant sur les mécanismes exécutifs proactifs dans les tâches exécutives de choix de règle d'action a recours à l'indiçage partiel de la tâche à venir (Ruge *et al.*, 2013; Vandierendonck *et al.*, 2010). Cette procédure ne met en évidence que les mécanismes proactifs sélectifs puisqu'elle permet la préparation partielle d'une action spécifique. Comme décrit plus haut, l'étude du contrôle inhibiteur proactif implique l'utilisation d'un paradigme expérimental dont les conditions permettent de moduler le niveau d'incertitude du choix de la règle d'action (*cf.* page 62). Nous adaptons donc le paradigme de *task switching* de la manière suivante : la condition de certitude correspond à une situation dans laquelle une seule règle d'action est nécessaire pour agir ; la condition d'incertitude correspond à une situation dans laquelle le participant doit choisir parmi deux règles d'action en fonction d'informations perceptives concomitantes au *stimulus*. La différence comportementale entre ces deux situations constitue un coût (en termes de performance comportementale) appelé *mixing cost*. Ce coût est traditionnellement attribué à la saturation de la mémoire de travail, à l'ambiguïté de la tâche, à la compétition entre les réponses et/ou à la difficulté de se désengager totalement de l'autre tâche. Toutefois, les preuves expérimentales sont loin d'étayer l'ensemble de ces interprétations (Mayr, 2001; Meiran & Gotler, 2001; Rubin & Meiran, 2005). Quoi qu'il en soit, ces interprétations incriminent typiquement des processus réactifs. Nous proposons donc de tester la pertinence de la réinterprétation du *mixing cost* en termes de contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Pour ce faire, nous couplons la réalisation de la tâche expérimentale à l'enregistrement de l'activité cérébrale précédant l'apparition des *stimuli*¹⁰.

Ensuite, le choix de la technique de mesure de l'activité cérébrale impose à la fois une bonne résolution spatiale et temporelle s'assurer que l'activité mesurée intervient bien avant l'apparition du *stimulus* et pour savoir si elle est générée par les aires du réseau inhibiteur proactif. Dans cette

¹⁰ Les deux formulations successives du modèle théorique s'accordent sur le fait que l'activité tonique pré-*stimulus* est la caractéristique centrale du contrôle inhibiteur proactif ; c'est pourquoi nos analyses sont centrées sur cette période d'intérêt. Dans cette mise en évidence expérimentale n°1, nous ne nous intéressons pas à proprement parler aux interactions dynamiques entre processus électrophysiologiques proactifs et réactifs.

optique, l'EEG à haute résolution, après utilisation de méthodes avancées de traitement du signal basées sur la séparation et la localisation de source représente une option privilégiée (cf. pages 48, 64).

Enfin, le protocole expérimental doit permettre d'analyser l'existence de liens entre l'activité cérébrale précédant l'apparition des *stimuli* et la réponse effectivement réalisée sur une base essais par essais.

Hypothèses et prédictions :

- **Si le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action est effectivement une fonction exécutive de base, commune à diverses tâches exécutives, alors la modulation de l'incertitude contextuelle dans la tâche vocale manipulant la sélection des règles d'action doit révéler la même activité spectrale proactive dans le même réseau cortical que celui identifié par Lio (2014). La puissance de cette activité spectrale proactive doit également être directement liée au ralentissement des TR.**
- **L'identification d'un réseau différent invaliderait cette hypothèse et orienterait vers l'idée selon laquelle les mécanismes de contrôle proactif de l'inhibition sont spécifiques du contrôle de l'initiation des mouvements élémentaires et/ou segmentaires.**

2.3 MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.3.1 PARTICIPANTS

Vingt-deux participants (8 hommes, 14 femmes) âgés de 20 à 45 ans (âge médian \pm écart interquartile : 25 ± 10.25 ans) et de langue maternelle française prennent part à l'étude. Tous les participants sont droitiers (score de latéralité d'Edinburgh $> 0,5$; Oldfield, 1971) et ont une vision normale ou corrigée. Les critères d'exclusion comprennent la présence d'une dysarthrie ou d'un trouble du langage et l'existence d'antécédents neurologiques ou psychiatriques. Le consentement des participants est obtenu selon les principes de la déclaration d'Helsinki. Le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique local pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud-Est IV, N°11/025).

2.3.2 LA TÂCHE DE TEMPS DE RÉACTION DE CHOIX MANIPULANT LA SÉLECTION CONTEXTUELLE DE RÈGLES D'ACTION¹¹

La projection des *stimuli* et l'acquisition des données comportementales sont réalisées sur Presentation14.8™.

- **Stimuli et réponses**

Les *stimuli* sont projetés sur un écran à 50 cm des yeux des participants. Ils sont composés d'un objet central coloré (une table ou une tasse, chacune pouvant être blanche ou bleue) et d'un arrière-plan (fortement coloré ou constitué de formes grises). Les participants doivent répondre vocalement en nommant une caractéristique du *stimulus* présenté. Les réponses sont enregistrées par un microphone. Les TR sont déterminés lorsque que le son produit par les participants dépasse un seuil fixe (calibré au préalable pour chaque participant). Les réponses possibles (« table », « tasse », « blanc », « bleu ») sont des mots d'une seule syllabe dont le phonème initial est occlusif, ce qui permet de s'assurer que les TR sont enregistrés en début de mot.

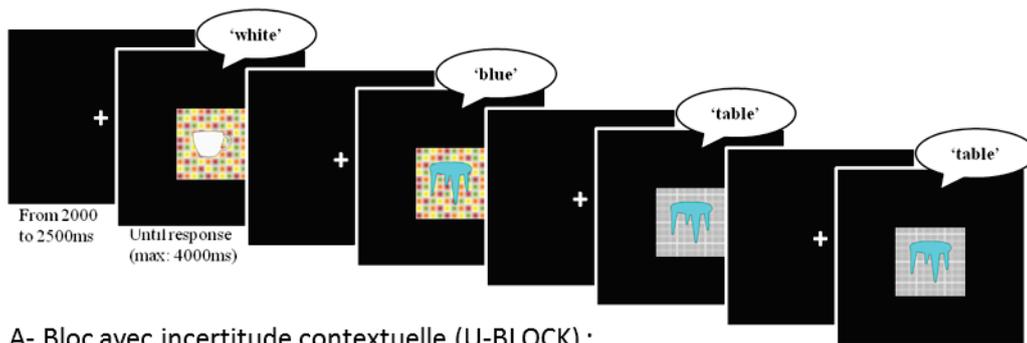
- **Procédure expérimentale**

À chaque essai, les participants doivent regarder un point de fixation central (durée variable entre 2000 et 2500 ms), et doivent ensuite réagir aussi rapidement que possible au *stimulus* en appliquant les règles suivantes : nommer la couleur de l'objet lorsque l'arrière-plan est coloré (règle couleur) et nommer la forme de l'objet lorsque l'arrière-plan est constitué de formes grises (règle forme). Le *stimulus* disparaît lorsqu'une réponse est enregistrée ou après un délai de 4000 ms.

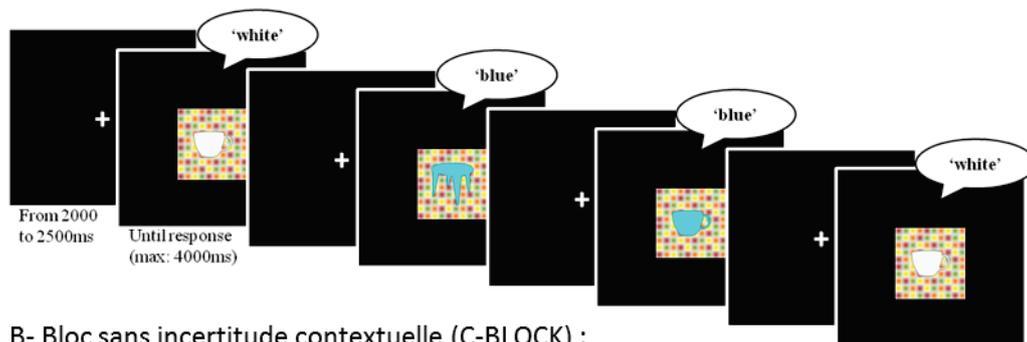
La procédure expérimentale commence avec une session d'apprentissage au cours de laquelle un retour (correct / incorrect) est fourni vocalement par l'expérimentateur après chaque réponse. L'apprentissage se termine lorsque le participant obtient au moins 95% de réponses correctes à 30 essais consécutifs.

La procédure expérimentale à proprement parler comprend deux types de blocs : 2 blocs sans incertitude (*C-BLOCK*) de 80 essais chacun dans lesquels les *stimuli* correspondent à une seule règle (couleur ou forme) et un bloc avec incertitude (*U-BLOCK*) de 400 essais dans lequel 50% des *stimuli* correspondent à la règle couleur et 50% des *stimuli* correspondent à la règle forme. Les participants sont informés de la nature des blocs avant qu'ils ne débutent et une pause systématique est proposée tous les 40 essais. L'ordre des blocs est contrebalancé entre les participants selon un *design* en carré Latin (**Figure 24**).

¹¹ Pour simplifier la terminologie, nous utiliserons par la suite le terme de **tâche de sélection de règles d'action**.



A- Bloc avec incertitude contextuelle (U-BLOCK) : la règle d'action varie en fonction des essais



B- Bloc sans incertitude contextuelle (C-BLOCK) : la règle d'action est toujours la même

Figure 24 : Procédure expérimentale de la tâche de temps de réaction de choix manipulant la sélection contextuelle de règles d'action. Les participants doivent dénommer à haute voix une caractéristique de l'objet central. Lorsque l'arrière-plan est coloré, ils doivent dire le nom de sa couleur (règle d'action couleur : blanc / bleu), lorsqu'il est constitué de formes grises, ils doivent dire quelle est sa forme (règle d'action forme : tasse / table). Les essais sont répartis dans deux types de blocs expérimentaux. Dans le bloc sans incertitude (*C-BLOCK*), tous les essais suivent la même règle d'action. Dans le bloc avec incertitude (*U-BLOCK*), 50% des essais correspondent à la règle forme et 50% à la règle couleur.

- **Remarque**

Nous avons pris la précaution de choisir des *stimuli* et des réponses permettant de limiter l'influence des mécanismes d'apprentissage et la charge en mémoire de travail qui peuvent éventuellement interagir avec les mécanismes de contrôle cognitif (Redick, 2014; van Wouwe, Band, & Ridderinkhof, 2009; Zhao *et al.*, 2014). En effet, l'association entre les caractéristiques visuelles des *stimuli* et le mot utilisé pour répondre est relativement automatisée chez les adultes s'exprimant dans leur langue maternelle. De plus, les indices permettant de sélectionner l'action correcte (arrière-plan) évoquent explicitement la règle à appliquer.

- **Traitement et analyses statistiques des données comportementales**

Pour s'affranchir de l'effet de changement de tâche, les essais qui suivent immédiatement un changement de tâche sont retirés des analyses (**Figure 25**).

Avant de réaliser les analyses statistiques, les TR situés parmi les 10% des valeurs les plus élevées et faibles de chaque condition expérimentale sont retirés. Ensuite, le pourcentage de réponse correct et les TR moyens par condition sont calculés pour chaque sujet.

L'effet de la condition d'incertitude (*C-BLOCK* vs. *U-BLOCK*) sur le pourcentage de réponses correctes et les TR moyens est estimé par la réalisation du test T de Wilcoxon.

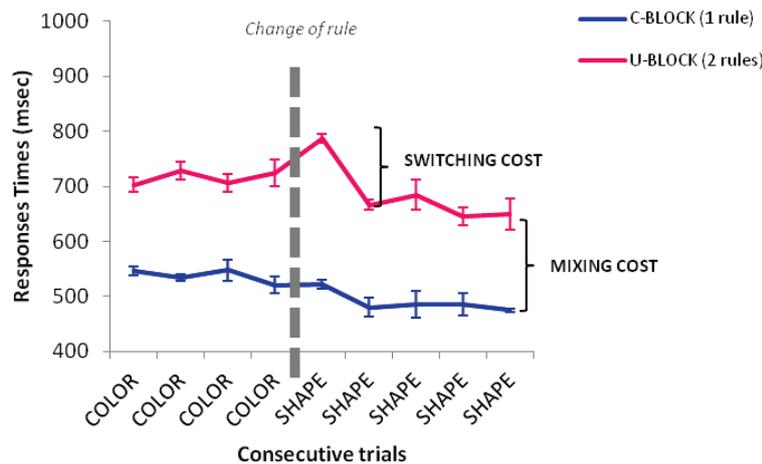


Figure 25 : Profil de performance comportementale typiquement observée dans les paradigmes de *task-switching*. La différence de performance entre les blocs avec incertitude (*U-BLOCK*) et sans incertitude (*C-BLOCK*) correspond au *mixing cost* que nous étudions tout particulièrement dans notre étude. Il existe également un autre effet comportemental appelé *switching cost* qui renvoie à la différence de performance entre les essais qui correspondent à un changement de règle et les essais qui correspondent au maintien de la même règle (dans le bloc avec incertitude). Théoriquement, le coût de changement de tâche ne devrait pas influencer l'activité proactive tonique que nous mesurons via l'EEG. Il influence par contre significativement le comportement et pour certains auteurs, indexerait des mécanismes réactifs supplémentaires (Monsell, 2003). Nous excluons donc les essais qui suivent immédiatement un changement de tâche des analyses pour nous affranchir de ces potentiels mécanismes supplémentaires lorsque nous mesurons le comportement des participants. NB : les données présentées correspondent aux temps de réponse moyens \pm erreur type d'un participant de notre étude. À l'échelle du groupe, la différence entre les règles forme et couleur n'est pas significative.

2.3.3 ANALYSE SPECTRALE DE LA PÉRIODE PRÉ-STIMULUS

- Acquisition des données EEG

Alors que les participants réalisent la tâche de sélection de règles d'action, le système BiosemiTM ActiveTwo Mk2 (résolution 31.25nV) effectue l'enregistrement des données EEG issues de 128 électrodes disposées selon les localisations standard des bonnets BiosemiTM ABC. Six électrodes externes additionnelles sont ajoutées : quatre électrodes temporales (Coordonnées sphériques : Phi -103.5 Theta -18 -36, and Phi 103.5 Theta 18 36) et une électrode au niveau du bord extérieur de chaque œil (Phi 103.5 -103.5 Theta 81 -81). Les électrodes CMS et DRL du système ActiveTwo sont utilisées comme référence. La tension des électrodes de mesure est maintenue en dessous de 20 mV. La fréquence d'échantillonnage à l'enregistrement est de 2048 Hz.

- **Prétraitement des données EEG**

Après l'enregistrement, les données sont filtrées pour ne conserver que les données entre 1 et 30Hz et rééchantillonnées à 1024Hz. Surtout, les données EEG sont découpées pour ne conserver que la période allant de 1500 à 1 ms avant l'apparition du *stimulus*. Les essais incorrects, les essais qui suivent immédiatement une réponse incorrecte et les essais qui suivent immédiatement un changement de règle dans la condition *U-BLOCK* sont écartés avant de réaliser les traitements suivants.

- **Analyse en composantes indépendantes (ACI)**

Pour chaque participant, une ACI individuelle basée sur l'algorithme UW-SOBI (Belouchrani *et al.*, 1997; Yeredor, 2000) est réalisée. On rappelle que les méthodes basées sur des statistiques de second ordre ont l'avantage d'être particulièrement robustes (*cf.* page 48). Elles sont également appropriées pour l'analyse de l'activité EEG tonique (Congedo *et al.*, 2010a; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) ce qui est particulièrement intéressant pour la présente étude.

Trois-cent matrices de covariance décalées dans le temps sont calculées et une diagonalisation conjointe approximative est réalisée avec l'algorithme UWEGE (Tichavsky & Yeredor, 2009), ce qui permet d'identifier 143 composantes indépendantes (CI) par participant. Chacune d'entre-elles est ensuite inspectée manuellement. Les CI qui présentent des caractéristiques spatiales ou temporelles typiques de clignements ou mouvements d'yeux, d'artefacts cardiaques et d'autres bruits électriques sont supprimées (*cf.* page 48).

Dans un second temps, une ACI de groupe basée sur le même algorithme est réalisée pour obtenir une estimation directe des CI qui sont exprimées au niveau de la population. Cette approche permet de contourner le problème de l'analyse multi-sujets en créant un agrégat de données contenant l'ensemble des données recueillies pour chacun des participants (*cf.* page 48).

- **Sélection des composantes indépendantes**

Les CI obtenues après séparation aveugle de sources peuvent ne pas être pertinentes pour l'ensemble des participants et refléter seulement l'activité cérébrale de certains d'entre eux (Hyvärinen & Oja, 2000). Nous avons donc adapté une méthode issue de publications antérieures (Congedo *et al.*, 2010b; Groppe *et al.*, 2009; Ponomarev *et al.*, 2014) pour repérer les CI reproductibles à l'échelle du groupe entier. Cette méthode consiste en la séparation du groupe de participants en deux sous-groupes de 11 participants équivalents en termes de performance comportementale dans la tâche de sélection de règles d'action, et en l'utilisation d'une stratégie de test-retest pour ne sélectionner que les CI reproductibles.

D'abord, parmi toutes les combinaisons possibles de deux groupes de 11 participants, nous sélectionnons la combinaison pour laquelle la transformation z du TR moyen et du pourcentage de bonnes réponses dans les deux conditions expérimentales (*C-BLOCK* et *U-BLOCK*) est la plus similaire. Ainsi, la probabilité d'obtenir par le hasard deux groupes plus similaires est inférieure à 0,00001.

Ensuite, en plus de l'ACI de groupe incluant les 22 participants (Gr_{ALL}), une ACI de groupe est réalisée pour chacun des sous-groupes (Gr_A et Gr_B).

Enfin, les CI des décompositions Gr_{ALL} , Gr_A et Gr_B sont associées entre elles en utilisant des corrélations de Pearson entre les poids des matrices de mélange grâce à l'algorithme suivant : 1) les CI sont numérotées dans l'ordre décroissant de variance expliquée ; 2) Pour i allant de 1 à au nombre total de composantes d'une décomposition (soit 134), des triplets de composantes sont construits en recherchant dans $CI_A(i)$ de Gr_A et dans $CI_B(i)$ de Gr_B les composantes les plus similaires avec la composante $CI_{ALL}(i)$ de Gr_{ALL} ; 3) pour chaque triplet de composantes $[IC_A(i); IC_B(i); IC_{ALL}(i)]$, l'index de qualité $Q_i = |\rho_{pearson}(IC_A(i), IC_B(i))| * 100$ est calculé. Il se base sur la similarité de la signature spatiale des composantes ; 4) Pour chaque Q_i obtenu, une p -value est déterminée en considérant toutes les combinaisons possibles de deux CI extraites au hasard de deux décompositions différentes. Seules les CI_{ALL} avec un Q_i supérieur à 60% ($p < 0,01$) sont considérées comme reproductibles et sont sélectionnées (**Figure 27**).

- **Localisation des composantes indépendantes sélectionnées**

La distribution 3D des densités de courant des CI sélectionnées est estimée grâce au *software* sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Le modèle de tête utilisé pour cette analyse est obtenu en appliquant la méthode BEM au modèle MINI152 (Mazziotta *et al.*, 2001). La solution spatiale 3D est restreinte à la matière grise corticale et est divisée en 6239 *voxels* avec une résolution spatiale de 5 mm. La solution sLORETA au problème inverse est calculée en utilisant un taux de régularisation de Tikhonov estimé pour un ratio Signal/Bruit de 10.

- **Estimation de l'activité spectrale et analyses statistiques**

Les poids des CI reproductibles estimées pour le groupe entier sont utilisés pour estimer la puissance du spectre de chaque participant via la transformation de Fourier, après multiplication par une fenêtre de Hamming de 800 ms. Pour chaque participant, les essais pour lesquels la puissance spectrale se situe parmi les 10% des valeurs les plus élevées et faibles sont retirés avant de calculer la puissance spectrale absolue dans les conditions *C-BLOCK* et *U-BLOCK*. La puissance spectrale relative est ensuite calculée pour chaque fréquence entre 2 et 30 Hz en divisant la puissance absolue de chaque fréquence par la somme de la puissance de l'ensemble des fréquences.

Les analyses statistiques des données EEG portent sur la puissance spectrale relative moyenne dans les bandes *delta/theta* (2-7 Hz), *alpha* (8-13 Hz), *beta-bas* (14-19 Hz) et *beta-haut* (20-30 Hz) pour chaque sujet et chaque condition expérimentale. Pour chaque CI reproductible et chacune des 4 bandes de fréquences, un test T de Wilcoxon est réalisé pour comparer la puissance spectrale relative dans la condition *C-BLOCK* et *U-BLOCK*. Une correction de Bonferroni est utilisée pour corriger les comparaisons multiples réalisées entre les différentes bandes de fréquences d'un même spectre puisque nous mesurons l'activité spectrale relative ($\alpha = 0,0125$).

2.3.4 CORRÉLATIONS PSYCHOPHYSIQUES

- **Distribution des temps de réponse**

Pour l'ensemble des participants, les essais des deux conditions expérimentales (*C-BLOCK* et *U-BLOCK*) sont mélangés et la distribution globale des TR est divisée en 10 classes de taille égale numérotées de 1 à 10 (elles correspondent respectivement aux percentiles <10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90 et >90 de la distribution des TR). Le TR moyen de chaque classe est calculé.

- **Estimation de l'activité spectrale avant l'apparition du *stimulus* sur la base d'une analyse essai par essai**

Les poids des CI reproductibles sont utilisés pour estimer la puissance spectrale à chaque essai via la transformation de Fourier, après multiplication par une fenêtre de Hamming de 800 ms. La puissance spectrale relative est ensuite calculée pour chaque fréquence entre 2 et 30 Hz en divisant la puissance absolue de chaque fréquence par la somme de la puissance de l'ensemble des fréquences. La puissance spectrale relative moyenne dans les bandes *delta/theta* (2-7 Hz), *alpha* (8-13 Hz), *beta*-bas (14-19 Hz) et *beta*-haut (20-30 Hz) est calculée pour chaque classe de TR.

- **Analyse statistique**

D'abord, une corrélation de Pearson entre le numéro de chaque classe et le TR moyen correspondant est réalisée pour s'assurer de l'existence d'une corrélation linéaire significative.

Ensuite, des corrélations de Pearson entre les TR moyens de chaque classe et la puissance spectrale relative correspondante sont réalisées. Une correction de Bonferroni est appliquée afin de corriger les comparaisons multiples réalisées au sein du même spectre ($\alpha = 0,0125$). Seules les bandes de fréquences et les CI pour lesquelles il existe une différence significative de l'activité spectrale entre les conditions *U-BLOCK* et *C-BLOCK* (cf. page 77) sont incluses dans l'analyse essai par essai.

2.4 RÉSULTATS

- **Résultats comportementaux**

Tous les participants obtiennent au moins un taux de 95% de bonne réponse dans la tâche de sélection de règles d'action. La performance est donc maximale bien que le pourcentage de réponses correctes soit significativement plus faible dans la condition d'incertitude que dans la condition de certitude (*U-BLOCK*: $99,03 \pm 0,73$ vs. *C-BLOCK*: 100 ± 0 ; $T = 40$, $p < 0,01$). Les TR sont plus longs dans la condition d'incertitude que dans la condition de certitude (*U-BLOCK*: $721,12 \pm 124,67$ vs. *C-BLOCK*: $550,08 \pm 85,62$; $T = 0$, $p < 0,00001$). On retrouve donc bien l'effet comportemental désigné dans la littérature sous le nom de *mixing cost* (Figure 26).

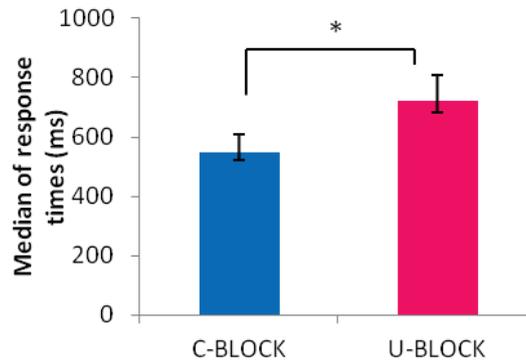


Figure 26 : Performance comportementale des participants contrôles dans la tâche de sélection de règles d'action (temps de réponse). Les barres d'erreurs représentent l'écart interquartile. *C-BLOCK* = condition de certitude, la règle d'action est toujours la même ; *U-BLOCK* = condition d'incertitude, la règle d'action varie en fonction des essais ; * = différence statistiquement significatives ($p < 0,05$).

- **Sélection et localisation des composantes indépendantes reproductibles**

Dix-huit CI remplissent les critères de sélection et sont considérées comme reproductibles (**Figure 27**). Sept d'entre elles sont localisées dans le lobe occipital : trois à droite (les composantes 3, 7 et 11), trois à gauche (les composantes 5, 9 et 12), et une dans la partie médiale (composante 15). Une CI est localisée au niveau du *precuneus* (composante 17) et une autre au niveau de la jonction occipito-temporal gauche (composante 8). Les neuf composantes restantes sont localisées au niveau du lobe frontal : trois dans la partie médiale (composante 1, 2, et 18), deux dans le gyrus frontal latéral supérieur (composantes 14 et 16), deux dans le CFI (composantes 4 et 10), et deux dans la partie orbitaire (composantes 6 et 13 ; **Tableau 2**).

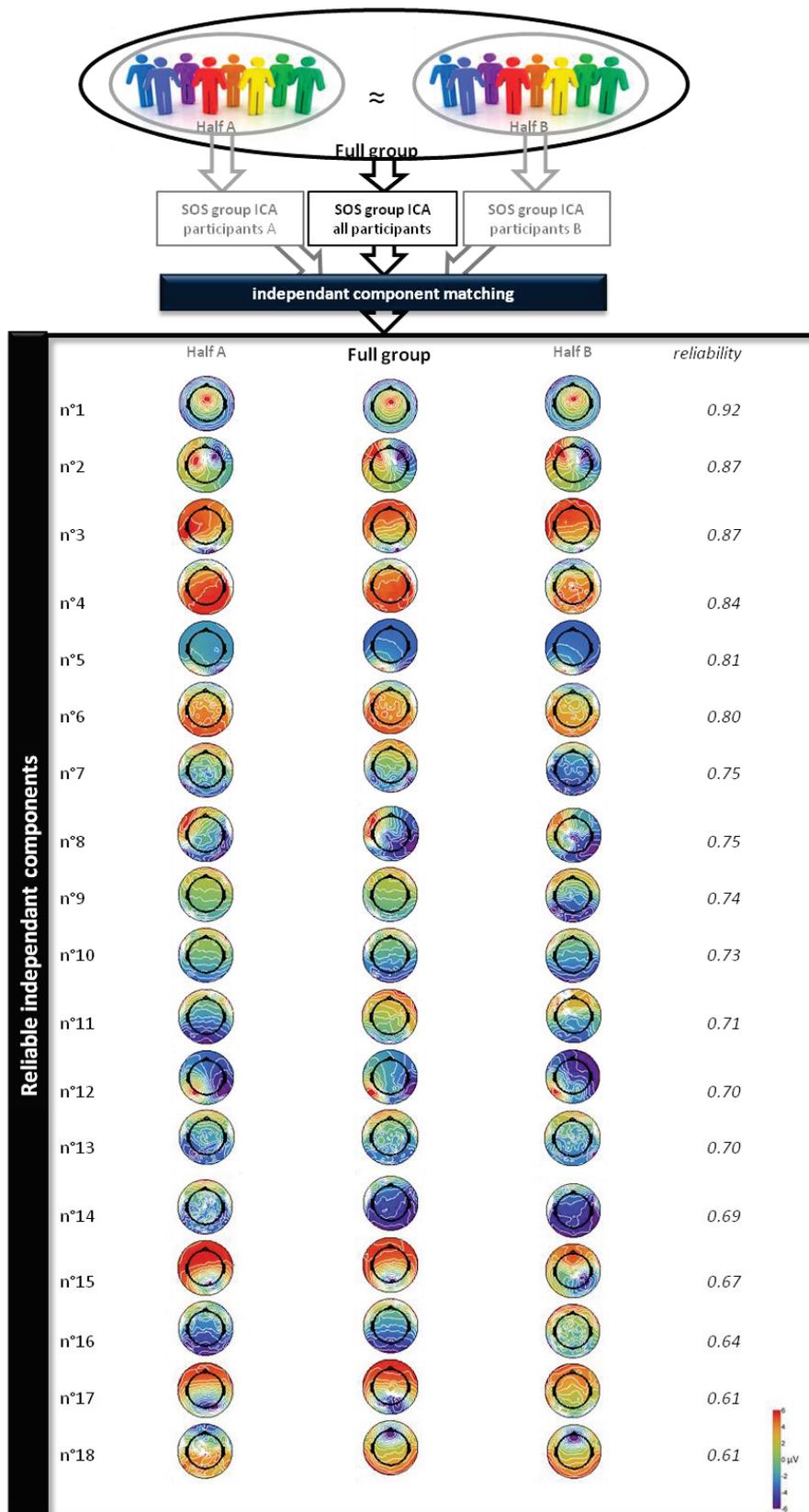


Figure 27 : Illustration de la méthode de sélection des composantes indépendantes. Le schéma décrit le principe général de sélection et présente la topographie des différentes composantes sélectionnées. SOS = statistique de second ordre ; ICA = analyse en composantes indépendantes.

Tableau 2 : Estimation de la localisation des dix-huit composantes indépendantes reproductibles

Independent component	MNI coordinates of maximal peak [x y z]	Brodmann's area corresponding to maximal peak	Gyri corresponding to probability map of activation
IC1	[5 5 40]	BA24	caudal part of anterior cingulate gyrus
IC2	[5 20 40]	BA32	rostral part of anterior cingulate gyrus / supplementary motor area
IC3	[20 -100 -10]	BA18	right inferior occipital gyrus
IC4	[50 30 -15]	BA47	right inferior frontal gyrus
IC5	[-10 -100 -15]	BA18	left inferior occipital gyrus
IC6	[30 55 -15]	BA11	right orbital gyrus
IC7	[45 -85 10]	BA19	right middle occipital gyrus
IC8	[-55 -70 15]	BA37/39	left temporo-occipital junction
IC9	[-35 -90 -20]	BA18	left inferior occipital gyrus
IC10	[-50 45 -10]	BA47	left inferior frontal gyrus
IC11	[45 -75 -20]	BA19	right fusiform gyrus
IC12	[-20 -85 0]	BA17	left lingual gyrus
IC13	[-5 30 -25]	BA11	rectal gyrus
IC14	[-25 60 -15]	BA11	left superior frontal gyrus
IC15	[5 -85 35]	BA19	cuneus
IC16	[20 65 -10]	BA11	right superior frontal gyrus
IC17	[10 -65 65]	BA7	<i>precuneus</i>
IC18	[5 35 30]	BA32	rostral part of anterior cingulate gyrus

• Résultats EEG

La puissance spectrale relative précédant l'apparition des *stimuli* diffère en fonction des conditions expérimentales dans deux CI localisées au niveau frontal médian (composantes 1 et 2) et dans une CI localisée au niveau de la jonction occipito-temporale (composante 8).

En ce qui concerne la bande *delta/theta*, la puissance spectrale relative est plus importante dans la condition de certitude que dans la condition d'incertitude pour la composante 1 ($T = 32$, $p < 0,01$). Le pattern inverse est observé pour les bandes *alpha* et *beta*. La puissance spectrale relative est plus faible dans la condition de certitude que dans la condition d'incertitude en *alpha* pour la composante 8 ($T = 49$, $p = 0,012$), en *beta*-haut pour la composante 2 ($T = 37$, $p < 0,01$) et en *beta*-bas et *beta*-haut pour la composante 1 ($T = 45$, $p < 0,01$; **Figure 28** ; **Tableau 3**).

Les autres différences n'atteignent pas le seuil de significativité (**Tableau 3**).

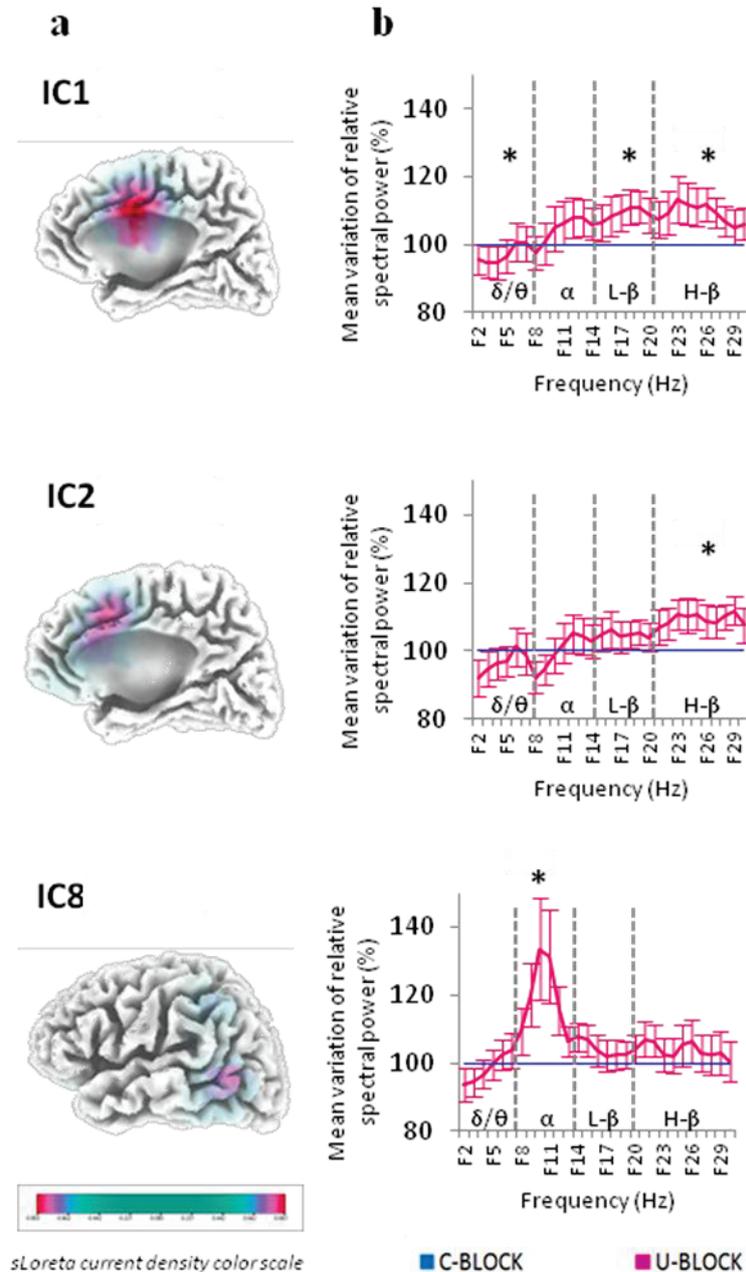


Figure 28 : Activité des composantes 1, 2 et 8 pendant la période pré- *stimulus* dans la tâche de sélection de règles d'action. a) Carte de probabilité de la localisation spatiale des composantes obtenue avec sLORETA. La composante IC 1 est située au niveau du CCA caudal incluant la région motrice cingulaire. La composante IC 2 est située à la limite du complexe moteur supplémentaire et du CCA rostral. La composante IC8 est située au niveau de la jonction temporo-occipitale gauche et s'étend vers la jonction occipito-pariétale. b) Spectre relatif normalisé. Le pourcentage de variation est calculé pour chaque participant en prenant pour référence le spectre moyen dans la condition de certitude. Les barres représentent l'erreur standard. C-BLOCK = condition de certitude, la règle d'action est toujours la même ; U-BLOCK = condition d'incertitude, la règle d'action varie en fonction des essais ; θ/δ = de 2 à 7 Hz ; α = de 8 à 13 Hz ; l- β = de 14 à 19 Hz ; h- β = de 20 à 30 Hz ; * = différence statistiquement significative dans les différentes bandes de fréquence ($p < 0,0125$).

Tableau 3 : Puissance spectrale relative pré-stimulus dans chacune des composantes indépendantes sélectionnées. C-BLOCK = condition de certitude, la règle d'action est toujours la même ; U-BLOCK = condition d'incertitude, la règle d'action varie en fonction des essais ; θ/δ = de 2 à 7Hz ; α = de 8 à 13Hz ; $1-\beta$ = de 14 à 19Hz ; $h-\beta$ = de 20 à 30 Hz ; IQR = intervalle interquartile ; T = valeur correspondant au test T de Wilcoxon ; * = différence statistiquement significative ($p < 0.0125$).

	IC1	IC2	IC3	IC4	IC5	IC6	IC7	IC8	IC9	IC10	IC11	IC12	IC13	IC14	IC15	IC16	IC17	IC18	
C-BLOCK	median	0.089	0.075	0.043	0.075	0.038	0.090	0.079	0.056	0.048	0.092	0.064	0.056	0.075	0.068	0.102	0.083	0.069	
	IQR	0.024	0.029	0.035	0.029	0.019	0.021	0.023	0.023	0.027	0.026	0.037	0.029	0.026	0.029	0.031	0.018	0.026	0.029
U-BLOCK	median	0.082	0.075	0.040	0.074	0.036	0.088	0.079	0.054	0.044	0.093	0.060	0.057	0.073	0.073	0.065	0.099	0.081	0.068
	IQR	0.021	0.030	0.036	0.023	0.016	0.016	0.021	0.021	0.020	0.018	0.021	0.028	0.029	0.032	0.019	0.012	0.022	0.026
θ/δ	T	32	69	108	97	71	100	109	50	102	92	58	79	90	87	90	83	118	94
	p	0.0022 *	0.06	0.55	0.34	0.07	0.39	0.57	0.013	0.43	0.26	0.026	0.12	0.24	0.2	0.24	0.16	0.78	0.29
C-BLOCK	median	0.038	0.031	0.038	0.035	0.081	0.026	0.032	0.048	0.052	0.026	0.038	0.057	0.025	0.046	0.049	0.026	0.032	0.036
	IQR	0.011	0.011	0.021	0.018	0.038	0.005	0.015	0.030	0.036	0.007	0.031	0.043	0.006	0.030	0.037	0.006	0.010	0.027
U-BLOCK	median	0.037	0.032	0.041	0.034	0.083	0.027	0.033	0.058	0.055	0.026	0.041	0.065	0.025	0.049	0.060	0.027	0.031	0.044
	IQR	0.011	0.011	0.018	0.018	0.047	0.004	0.013	0.037	0.041	0.007	0.037	0.036	0.005	0.032	0.033	0.004	0.013	0.025
α	T	120	103	92	81	62	116	89	49	98	106	84	75	126	80	81	94	98	59
	p	0.83	0.45	0.26	0.14	0.04	0.73	0.22	0.012 *	0.35	0.51	0.17	0.09	0.99	0.13	0.14	0.29	0.35	0.028
C-BLOCK	median	0.014	0.019	0.025	0.021	0.027	0.019	0.020	0.023	0.023	0.019	0.020	0.019	0.021	0.019	0.020	0.017	0.020	0.019
	IQR	0.007	0.008	0.009	0.006	0.016	0.006	0.006	0.006	0.006	0.007	0.011	0.016	0.008	0.009	0.011	0.004	0.007	0.010
U-BLOCK	median	0.016	0.021	0.026	0.022	0.026	0.019	0.020	0.023	0.025	0.018	0.021	0.020	0.022	0.021	0.020	0.017	0.019	0.020
	IQR	0.007	0.008	0.009	0.004	0.013	0.004	0.005	0.010	0.009	0.004	0.011	0.014	0.006	0.008	0.010	0.004	0.007	0.011
$1-\beta$	T	45	59	97	101	80	78	115	95	105	107	87	98	86	117	112	84	112	86
	p	0.008 *	0.028	0.34	0.41	0.13	0.12	0.71	0.31	0.49	0.53	0.2	0.35	0.19	0.76	0.64	0.17	0.64	0.19
C-BLOCK	median	0.012	0.016	0.028	0.015	0.011	0.014	0.016	0.012	0.015	0.015	0.013	0.009	0.021	0.012	0.010	0.011	0.015	0.013
	IQR	0.006	0.009	0.022	0.006	0.008	0.008	0.007	0.008	0.010	0.007	0.009	0.008	0.013	0.006	0.009	0.004	0.010	0.008
U-BLOCK	median	0.013	0.017	0.027	0.016	0.010	0.017	0.014	0.011	0.016	0.016	0.014	0.010	0.025	0.012	0.011	0.012	0.016	0.012
	IQR	0.005	0.010	0.027	0.007	0.006	0.007	0.007	0.010	0.010	0.006	0.008	0.005	0.015	0.007	0.008	0.004	0.009	0.009
$h-\beta$	T	45	37	111	125	77	111	121	99	107	94	94	125	88	120	107	64	117	115
	p	0.008 *	0.004 *	0.61	0.96	0.11	0.61	0.86	0.37	0.53	0.29	0.29	0.96	0.21	0.83	0.53	0.042	0.76	0.71

- **Corrélation entre l'activité spectrale pré-stimulus et les temps de réponse**

À l'échelle du groupe de participants, les TR moyens de chaque classe de percentile définies sur la base de la distribution totale des TR sont linéairement corrélés à leur numéro ($r = 0,98$, $p < 0,0001$).

De plus, l'augmentation du TR est significativement associée à l'augmentation de la puissance de l'activité spectrale dans les bandes *beta*-bas ($r = 0,88$, $p = 0,001$) et *beta*-haut ($r = 0,85$, $p < 0,01$), et à la diminution de la puissance de l'activité spectrale dans la bande *delta/theta* ($r = -0,94$, $p < 0,0001$) de la composante 1. Bien que les corrélations entre les TR et les puissances spectrales ne franchissent pas le seuil statistique, elles tendent à la significativité pour la bande *beta*-haut de la composante 2 ($r = 0,68$, $p = 0,03$) et pour la bande *alpha* de la composante 8 ($r = 0,65$, $p = 0,04$; **Figure 29**).

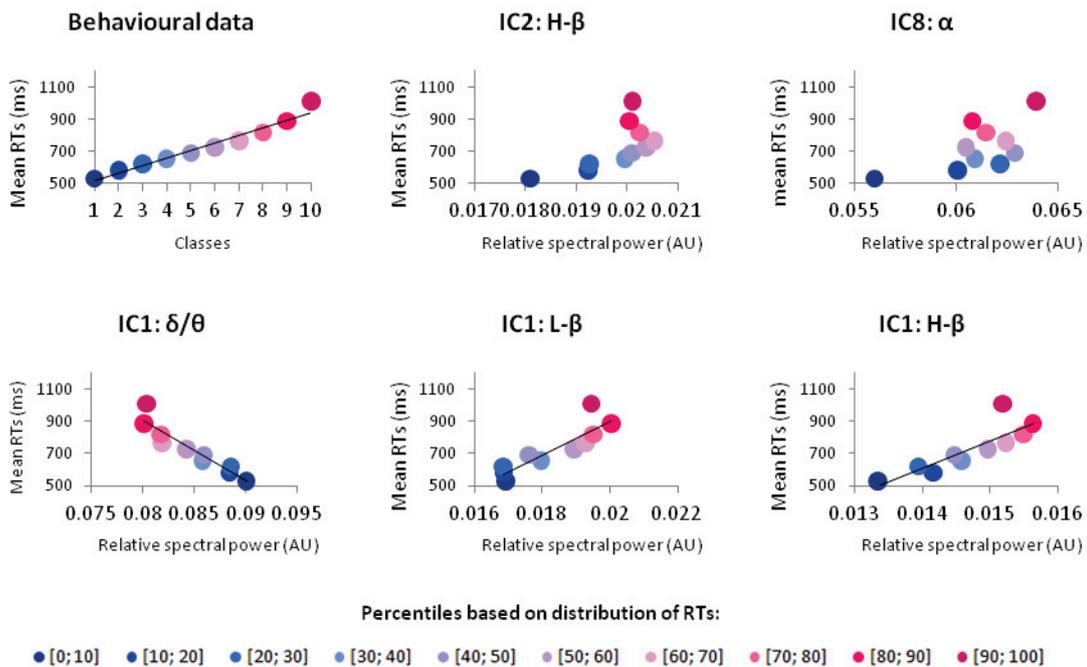


Figure 29 : Corrélations linéaires entre les temps de réponse et la puissance de l'activité spectrale relative pré-stimulus. La distribution des temps de réponse a été divisée en 10 classes égales basées sur les percentiles. Le graphique en haut à gauche illustre la variation des temps de réponse en fonction des différentes classes. θ/δ = de 2 à 7 Hz ; α = de 8 à 13 Hz ; $l-\beta$ = de 14 à 19 Hz ; $h-\beta$ = de 20 à 30 Hz. Les droites de tendance sont représentées lorsque les corrélations sont statistiquement significatives ($p < 0,0125$).

2.5 DISCUSSION : LE RÉSEAU INHIBITEUR PROACTIF EST IMPLIQUÉ DANS LE MAINTIEN DES RÈGLES D’ACTION DANS DES TÂCHES EXÉCUTIVES COMPLEXES NON MANUELLES

Le protocole expérimental que nous avons mis au point vise à tester la généralisation du modèle du contrôle proactif de l’inhibition non sélective à une situation exécutive complexe de sélection de règles d’action non manuelles. On rappelle que cette forme de contrôle permettrait d’empêcher la production de réponses inadéquates et aboutit *de facto* à un allongement des TR. Les analyses conduites sont réalisées en aveugle, cerveau entier, ce qui permet de s’affranchir des biais liés aux analyses en région d’intérêt. Les résultats peuvent être résumés ainsi : 1) la performance comportementale décroît lorsque l’incertitude par rapport à la règle d’action à appliquer augmente ; 2) cette incertitude contextuelle est également associée à la modulation de l’activité spectrale pré-*stimulus*, générée par trois composantes corticales dont le CCA et le CMS ; 3) l’activité spectrale précédant l’apparition des *stimuli* générée par le cortex frontal médian est linéairement corrélée à la performance comportementale.

Ces données contribuent donc à démontrer que le *mixing cost* (et plus largement la performance comportementale dans une situation exécutive complexe) est directement modulé par l’activité du cortex frontal médian qui précède l’apparition des *stimuli* d’intérêt. Elles sont globalement compatibles avec les prédictions du modèle de contrôle inhibiteur proactif non sélectif. On souligne toutefois que les régions cérébrales et les bandes de fréquence impliquées ne sont pas strictement superposables aux résultats rapportés précédemment dans une situation de restriction d’action (Lio, 2014).

- **Les oscillations *beta* générées par le cortex frontal médian**

Les sources antérieures identifiées sont probablement localisées au niveau du CCA, une région qui a été impliquée dans de multiples processus cognitifs, y compris le contrôle de l’action (Paus, 2001). La première (composante 1) est localisée dans la partie caudale du CCA, incluant la région cingulaire motrice. La seconde (composante 2) est localisée dans une partie plus rostrale du CCA qui s’étend nettement vers le CMS. Ces deux zones sont fonctionnellement connectées avec les cortex moteur et prémoteur (Beckmann, Johansen-Berg, & Rushworth, 2009). L’activité oscillatoire *beta* générée par ces deux sources est plus importante en condition d’incertitude contextuelle qu’en condition de certitude et semble linéairement corrélée à l’allongement des TR (au moins pour la composante 1). **Conformément aux prédictions du modèle du contrôle proactif de l’inhibition non sélective, les données recueillies convergent vers l’idée selon laquelle l’activité proactive *beta* générée par le cortex frontal médian sous-tend le maintien du contrôle de l’action en cas d’incertitude contextuelle et contribue à décaler dans le temps la production d’une réponse motrice.**

Toutefois, le réseau d’aires susceptibles de générer le contrôle proactif que nous identifions dans notre étude n’est pas strictement superposable aux données obtenues par Lio (2014) dans une tâche exécutive différente mais avec une méthode d’analyse très semblable (**Figure 30**).

La source localisée au niveau du CCA et s’étendant jusqu’au CMS semble commune aux deux études. Cela suggère que l’activité *beta* générée dans cette région représente le cœur du substrat cortical du contrôle proactif de l’inhibition non sélective de l’action, quelle que soit la complexité de la tâche et quel que soit l’effecteur requis pour agir. Les études de connectivité fonctionnelle

(Beckmann *et al.*, 2009), lésionnelles (Boy *et al.*, 2010; Swick & Jovanovic, 2002; Turken & Swick, 1999) et d'imagerie (Chikazoe *et al.*, 2009; Smittenaar *et al.*, 2013) sont largement compatibles avec l'implication du CMS et du CCA dans le contrôle proactif. **Ce résultat constitue un argument fort pour indiquer que le contrôle inhibiteur proactif non sélectif est effectivement un mécanisme exécutif commun à l'ensemble des situations de production d'action.**

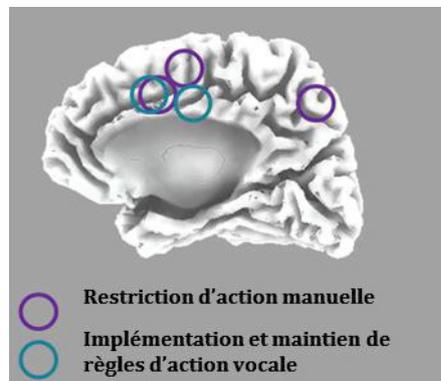


Figure 30 : Estimation de la localisation des sources génératrices de l'activité *beta* responsable du contrôle proactif non-sélectif dans différentes tâches expérimentales. D'après nos données expérimentales et celles rapportées par Lio (2014).

Le principal point de divergence concerne le rôle du *precuneus* que nous n'avons pas identifié dans notre étude alors qu'il constitue un site clé du contrôle de l'inhibition d'après les résultats de Lio (2014) et Jaffard *et al.* (2008). Cette structure est souvent considérée comme un relai postérieur des commandes de contrôle (Cavanna & Trimble, 2006). Elle contribuerait notamment à biaiser les traitements perceptifs. L'atténuation proactive et non sélective de ce type de traitement pour empêcher le déclenchement de l'action est absolument cruciale dans les situations simples de restriction d'action mises en jeu dans les travaux de Lio (2014) et Jaffard *et al.* (2008). Elle semble par contre moins indispensable dans notre tâche pour laquelle une réponse est attendue quel que soit le stimulus. L'implication du *precuneus* dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective pourrait donc être tributaire du type d'action engagé.

Un autre point de divergence concerne l'implication dominante du CMS dans la tâche de restriction d'action alors que le CCA caudal semble plus impliqué dans la tâche de sélection de règles d'action vocale. On ne peut pas écarter le fait que la résolution spatiale de la technique utilisée n'est sans doute pas optimale pour pouvoir évoquer avec certitude une réelle dissociation. Pour autant, cette différence interroge sur la spécificité des tâches réalisées. Nos résultats ne permettent pas de conclure quant aux influences respectives de la complexité et de la nature de l'effecteur. Un paradigme expérimental permettant de dissocier ces deux facteurs est indispensable pour répondre à cette question. Néanmoins, les données de la littérature permettent de préciser certains points.

Certains auteurs (Paus *et al.*, 1993; Picard & Strick, 1996) suggèrent que les réponses vocales activent une région du CCA plus antérieure que les réponses manuelles. Toutefois, la question de l'effecteur est souvent confondue avec la complexité de la tâche expérimentale. D'ailleurs, à l'instar de nos données, une étude cherchant spécifiquement à tester l'hypothèse de substrats neuronaux distincts en fonction de la nature des réponses dans une tâche exécutive (Barch 2001), ne retrouve aucun argument en faveur d'une organisation somatotopique du CCA. **Il est donc possible que les**

différences d'activation entre les deux tâches relèvent de la complexité du paradigme expérimental plutôt que de la nature des réponses attendues.

Cette interprétation est renforcée par l'existence de similitudes entre nos données et celles d'Albares (2014) et Lio (2014) d'une part et le modèle *What When Whether* (Brass & Haggard, 2008) d'autre part (Figure 14). Ce modèle décrit en effet l'existence d'un gradient antero-postérieur concernant le rôle des aires frontales médiales dans la génération d'actions volontaires (cf. page 56 ; Figure 14). La zone la plus antérieure serait responsable de la décision d'agir ; la zone plus caudale et ventrale sous tendrait la sélection de règles d'action ; enfin, la zone caudale dorsale permettrait de déterminer le moment du déclenchement de l'action. Même si la localisation spatiale de l'activité n'est pas strictement identique, la disposition relative et les fonctions attribuées à ces trois zones évoquent bien les données présentées dans le cadre du modèle proactif non sélectif (Figure 31), ce qui permet d'ébaucher un modèle plus général du contrôle de l'action. Nous pourrions ainsi supposer que dans toute situation de production d'action, qu'elle soit auto-initiée ou qu'elle réponde aux contraintes environnementales, **le cortex frontal médian antérieur détermine, avant même l'apparition d'éventuels stimuli, la possibilité de produire ou non une action. Les régions médiales plus postérieures sous-tendraient la détermination de paramètres plus spécifiques, tels que l'implémentation de la règle d'action (région plus ventrale) et la temporalité de l'action (région plus dorsale) en déterminant sa suspension temporaire et le moment de son occurrence.**

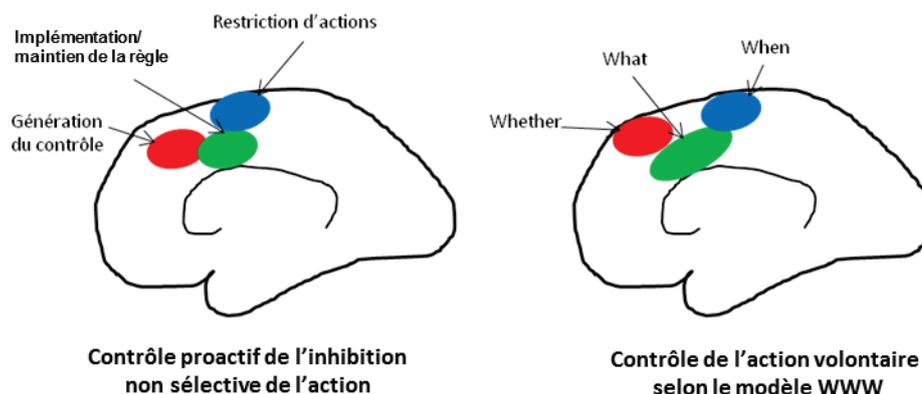


Figure 31 : Représentation schématique des données anatomo-fonctionnelles issues des travaux menés dans le cadre du modèle d'inhibition proactive (à gauche) et du modèle *What When Whether* (Brass et Haggard 2008, à droite).

○ Oscillations *delta/theta* générées par le CCA caudal

La source frontale la plus postérieure (composante 1) génère également une activité *delta/theta* plus puissante en cas d'absence d'incertitude contextuelle et inversement corrélée au TR. Ce résultat n'était pas prédit par le modèle proactif non sélectif. Les données de la littérature permettent toutefois de l'interpréter en lien avec les caractéristiques spécifiques de la tâche expérimentale.

En effet, plusieurs études ont rapporté le rôle de ces oscillations lentes dans le stockage des informations en mémoire. Ainsi, l'activité *theta* permettrait le maintien de l'information en mémoire de travail et augmenterait en fonction de la difficulté de la tâche (Dipoppa & Gutkin, 2013; Itthipuripat, Wessel, & Aron, 2013; Klimesch, Schack, & Sauseng, 2005; Zakrzewska & Brzezicka, 2014). Il est intéressant de noter que la source corticale à l'origine de cette activité serait justement localisée au niveau du CCA (Maurer *et al.*, 2014; Onton, Delorme, & Makeig, 2005). Une étude en potentiels de champs locaux chez le primate non-humain montre que la cohérence *delta* fronto-pariétale est maximale lorsque la réponse à une tâche de discrimination doit être stockée en mémoire (Nácher *et al.*, 2013). Il a ainsi été proposé que l'activité *delta/theta* reflèterait le stockage des données en mémoire en fonction de l'engagement dans la tâche, à la manière d'un *gating* cognitif (Raghavachari *et al.*, 2001). Dans notre protocole expérimental, l'engagement dans la tâche est précisément plus important en cas de certitude contextuelle puisque le participant connaît la règle d'action spécifique avant même l'apparition d'un *stimulus*.

De même la corrélation inverse que nous retrouvons entre les TR et la puissance des oscillations *delta/theta* proactives est cohérente avec les données rapportées précédemment. Une telle association est en effet retrouvée dans des études portant sur le contrôle réactif de l'action (Albares *et al.*, 2014a; Delorme *et al.*, 2007; Gladwin *et al.*, 2006). Dans la même veine, une lésion du CCA caudal provoque une réduction des effets de facilitation dans une tâche de Stroop et un ralentissement des TR que ces dernières soient manuelles ou vocales (Swick & Jovanovic, 2002; Turken & Swick, 1999), suggérant l'implication de cette aire dans l'initiation de réponses vocales.

En somme, l'activité oscillatoire de basse fréquence générée par le CCA caudal pourrait indexer le « chargement » anticipé de la règle à appliquer et/ou des mécanismes préparatoires d'exécution de réponse. Ce type de mécanisme pourrait ne pas être indispensable dans des situations plus simples de restriction d'action puisque la règle d'action est toujours la même.

- **Oscillations alpha**

La troisième source corticale est localisée au niveau du cortex temporal, à la limite de la jonction temporo-occipitale gauche, avec une petite extension de l'activité vers le cortex pariétal. La jonction temporo-occipitale gauche est impliquée dans la capacité à dénommer oralement des *stimuli* visuels (Mandonnet, Gatignol, & Duffau, 2009; Takeda *et al.*, 1999) et à générer des noms d'objets (Vitali *et al.*, 2005). Plus généralement, la jonction temporo-pariétale est considérée comme une région intégrative qui permet l'accès aux concepts en constituant une interface entre perception, reconnaissance et action (Seghier, 2013) ou qui permet de créer une représentation interne du contexte afin de générer une action appropriée (Geng & Vossel, 2013). Cela suggère donc que dans notre paradigme expérimental, l'activité de cette composante corticale correspond à l'intégration des *stimuli* visuels et des règles d'association entre *stimulus* et réponse en vue de la production de la réponse. La latéralisation gauche de la composante est cohérente avec le fait qu'il s'agit d'une tâche de dénomination verbale. Une hypothèse alternative est que cette zone corticale correspond aux processus attentionnels *bottom-up* favorisant la sélection des caractéristiques des *stimuli* en fonction des connaissances disponibles avant l'apparition des *stimuli* (de Haan *et al.*, 2014; Thiel, Zilles, & Fink, 2004).

En tout état de cause, il semble qu'en cas d'incertitude contextuelle, un mécanisme de suppression actif indexé par l'activité alpha, soit à l'œuvre avant même l'apparition du *stimulus*, soit

pour suspendre le lien entre percept et action, soit pour empêcher l'orientation de l'attention vers des caractéristiques perceptives spécifiques.

Dans la tâche de sélection de règles d'action, l'incertitude dépend des règles d'association entre *stimuli* et réponse plutôt que de la perception d'un *stimulus* ou de l'occurrence d'une action spécifique. Il est donc logique d'observer la modulation de l'activité *alpha* dans une zone associative plutôt que sensori-motrice comme Lio (2014) l'a rapporté dans une tâche de temps de réaction simple.

L'augmentation des oscillations *alpha* en cas d'incertitude contextuelle que nous observons est tout à fait conforme aux prédictions du modèle du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

- **L'activité pré-*stimulus* correspond vraisemblablement au contrôle inhibiteur proactif et non sélectif de l'action**

En somme, la variation de l'activité spectrale précédant l'apparition du *stimulus* dans la tâche de sélection de règles d'action est donc compatible avec l'hypothèse d'un contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Bien que les données rapportées ici ne permettent pas d'attester les liens fonctionnels entre les différentes aires corticales, **il est tentant de suggérer que le contrôle proactif de l'inhibition non sélective dans les tâches exécutives complexes serait généré par les aires frontales médiales et s'appliquerait sur les aires plus postérieures.**

Le cortex frontal médian génèrerait une activité de contrôle via la bande de fréquences *beta* qui consisterait à retarder la production d'une réponse, au moyen de la suppression active et anticipée de la possibilité d'associer *stimulus* visuel et réponse verbale. L'activité *alpha* temporo-occipito-pariétale gauche reflèterait ce mécanisme. A l'inverse, lorsque l'incertitude contextuelle est faible, la possibilité d'un engagement anticipé dans la tâche conduirait à la réduction des TR. Ce mécanisme pourrait notamment être sous-tendu par les oscillations *delta/theta* générées par le CCA.

Le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action que nous illustrons est un mécanisme exécutif, dans le sens où il détermine le moment de production de l'action. On pourrait toutefois imaginer que l'activité cérébrale mesurée dans notre étude puisse refléter d'autres mécanismes.

Le principal mécanisme confondant est d'ordre mnésique. La charge mnésique co-varie avec l'incertitude dans la tâche de sélection de règles d'action. De plus, la capacité de la mémoire de travail semble interagir avec les mécanismes de contrôle proactif (Redick, 2014; Zandbelt *et al.*, 2011; voir cependant Rubin & Meiran, 2005). L'interprétation en termes de charge mnésique est toutefois peu vraisemblable. La première raison est que la tâche utilisée a été mise au point précisément pour limiter la charge en mémoire par l'utilisation de règles d'associations entre *stimuli* et réponses relativement transparentes et automatiques (*cf.* page 75). La seconde raison est que l'hypothèse de la charge mnésique ne prédit pas l'association entre l'activité cérébrale proactive et la réponse comportementale sur une base essais par essais ; association que nous objectivons pourtant. Un autre phénomène mnésique potentiel est la récupération en mémoire des règles d'association. Ce mécanisme expliquerait les effets comportementaux en cas de changement de tâche selon certains modèles (*e.g.* Altmann & Gray, 2008). Toutefois, la contribution de ces mécanismes à nos résultats est peu probable car nous mesurons l'activité cérébrale avant l'occurrence de tout indice visuel. En outre, les mécanismes de récupération interviennent typiquement après l'identification dudit indice.

Même s'il n'est pas possible d'écartier définitivement la participation de processus mnésiques, ceux-ci semblent clairement insuffisants pour expliquer l'ensemble de nos données.

Le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action serait une fonction générale qui interviendrait dans toute situation de production d'action. Elle serait sous-tendue par l'activité *beta* générée au niveau du cortex frontal médian qui contrôlerait l'intégration des informations sensori-motrices avant même l'apparition des *stimuli* d'intérêt via la modulation de l'activité inhibitrice locale (indexée par la bande *alpha*). Cependant, ce contrôle proactif impliquerait également des régions corticales sous-tendant des processus spécifiques aux caractéristiques de la tâche engagée.

3 INTÉRÊT DU MODÈLE DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF POUR LA COMPRÉHENSION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TROUBLES EXÉCUTIFS

3.1 VARIABILITÉ DES CAPACITÉS EXÉCUTIVES ET DES MODES DE CONTRÔLE

'The Dual Mechanism of Control framework [...] shifts the emphasis towards an exploration and appreciation of the intrinsic variability that may in fact be a core component of cognitive control, and a means of potentially capturing and explaining this variability in terms of the temporal dynamics of control processes. [...] It provides a coherent explanation of three empirically observed sources of variation in cognitive control function: intra-individual (i.e. state related or task related), inter-individual (i.e. trait related) and between-groups (i.e. related to changes in brain function or integrity in different populations)' (Braver, 2012).

Comme le décrit cette citation, Braver *et al.* (2012; 2007) suggèrent que le modèle *DMC* permet d'appréhender la variabilité du fonctionnement exécutif. L'utilisation du contrôle proactif ou réactif se ferait selon un compromis coût/bénéfice (*e.g.* Blackwell *et al.*, 2014). Pour rappel, selon le modèle *DMC*, le contrôle proactif (sélectif) permet l'ajustement continu et préalable du comportement pour atteindre le but fixé. Il est par contre très coûteux en termes de ressources et se heurte à la limitation de la capacité du système cognitif à maintenir en continu la représentation des objectifs à atteindre (limitation de la mémoire de travail). A l'inverse, le contrôle réactif n'est pas contraint par la saturation des capacités du système cognitif mais sa mise en œuvre est hautement dépendante des événements qui surviennent. De fait, le risque de ne pas activer le contrôle et donc de réaliser des erreurs est important si les événements ne sont pas assez saillants.

Les individus pourraient privilégier une stratégie de contrôle proactif ou réactif en fonction de facteurs situationnels et de leur personnalité. L'étude de l'effet de lésions cérébrales circonscrites atteste des capacités d'adaptation du système en termes de flexibilité des modes de contrôle (*e.g.* Fassbender *et al.*, 2014; Karayanidis *et al.*, 2011; Lesh *et al.*, 2013; Vanderhasselt *et al.*, 2014). De

récents arguments empiriques issus de travaux chez les sujets sains (Criaud *et al.*, 2012) viennent étayer cette hypothèse : il existe une substantielle hétérogénéité interindividuelle quant au recours au contrôle inhibiteur proactif non sélectif.

A l'instar du modèle *DMC* (Braver, 2012; Braver *et al.*, 2007), on peut envisager l'existence d'un compromis entre utilisation de stratégies proactives et réactives non sélectives. On peut même envisager que ces dernières pourraient compenser, dans une certaine limite, les dysfonctionnements du contrôle proactif¹². Il faut toutefois relever une différence de taille entre les deux approches. Pour le modèle *DMC*, l'incertitude contextuelle va conduire à l'utilisation de stratégies réactives (l'attente d'un type d'événements favorise en effet la mise en place de biais *top-down* proactifs ciblant précisément cet événement). Par contre, selon l'approche proactive non sélective, l'incertitude contextuelle requiert la mise en place d'un contrôle qui réduit la possibilité de recourir aux automatismes sensori-moteurs.

En définitive, les approches proactives du contrôle exécutif ont en commun de suggérer que la modulation de l'activité cérébrale pré-*stimulus* a un effet direct sur le traitement dudit *stimulus* et le comportement qui en découle. Ces mécanismes étaient largement ignorés par les études « traditionnelles » qui se focalisaient sur la cascade de processus déclenchés par l'apparition d'un *stimulus* (mécanismes réactifs). Leur analyse pourrait contribuer à rendre compte d'un phénomène jusqu'à présent mal compris, à savoir la variabilité de la performance des individus dans des tâches exécutives.

Nous présentons ci-dessous les principaux arguments en faveur de l'hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective dans la pathologie exécutive.

3.2 ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN DYSFONCTIONNEMENT DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DANS LES PATHOLOGIES EXÉCUTIVES

3.2.1 PERTURBATION DE L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE INTRINSÈQUE

Selon le modèle du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action, le fonctionnement cérébral à l'état de repos reflète l'état du système exécutif « par défaut » qui influence directement la production d'action. De plus, ce type de contrôle serait sous-tendu par des régions cérébrales incluant le CCA, la pré-AMS, le cortex préfrontal dorso-médian, le *precuneus* et le lobule pariétal inférieur (*cf.* page 64). Cette approche prédit donc que la modulation de l'activité intrinsèque (à l'état de repos) de ces régions serait directement liée à la performance des individus dans une tâche exécutive.

De nombreuses études retrouvent effectivement l'existence d'une telle association chez les sujets sains (*cf.* pages 64, 71). De plus, un dysfonctionnement à l'état de repos des régions corticales impliquées dans le contrôle inhibiteur proactif est retrouvé dans un grand nombre de pathologies

¹² Cette dernière hypothèse reste purement spéculative ; elle ne sera pas mise à l'épreuve dans ce travail de thèse dont l'objectif premier est de tester la validité du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. L'étude des possibles phénomènes de compensation pourrait donner lieu à de futurs travaux.

dysexécutives. Il est également associé au comportement des patients dans des tâches exécutives et/ou à la présentation clinique de la pathologie (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Études en faveur d'un dysfonctionnement des aires corticales et d'anomalies au niveau des bandes de fréquences susceptibles d'être impliquées dans contrôle inhibiteur proactif dans différentes pathologies. TDA-H = trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. CFM = cortex frontal médian ; CFL = cortex frontal latéral ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; CCP = cortex cingulaire postérieur ; AMS = aire motrice supplémentaire ; DMN = default mode network ; LPI = lobule pariétal inférieur. *NB : revue de la littérature non exhaustive.*

Pathologie	Dysfonctionnement à l'état de repos par rapport à la population contrôlée	Dysfonctionnement à l'état de repos en lien avec la performance cognitive ou la présentation clinique
TDA-H	Altération de la connectivité entre le <i>precuneus</i> et le CFM (Choi <i>et al.</i> , 2013a) Défaut de maturation des connexions entre le CFM et le CFL (Sripada, Kessler, & Angstadt, 2014a). Altération de la connectivité entre le CCP et l'AMS (Sripada <i>et al.</i> , 2014b)	Réduction de la désactivation du <i>DMN</i> lors de l'engagement dans des tâches coûteuses (Metin <i>et al.</i> , 2014) Réduction ou augmentation de la désactivation du <i>DMN</i> en fonction de l'intensité du contrôle nécessaire à la résolution de la tâche inhibitrice (Liddle <i>et al.</i> , 2011) La taille du CCA droit prédit la variance des symptômes cliniques (Bledsoe, Semrud-Clikeman, & Pliszka, 2013) Modulation des ratio <i>theta/beta</i> et <i>theta/alpha</i> en fonction de la présence de symptômes d'impulsivité (Heinrich <i>et al.</i> , 2014) Altération de la connectivité fonctionnelle entre les CCP et CFM lorsque les troubles attentionnels persistent à l'âge adulte (Mattfeld <i>et al.</i> , 2014)
Maladie de Parkinson	Diminution de la connectivité au niveau du CFM et augmentation de la connectivité au niveau du CPP et de la AMS (Göttlich <i>et al.</i> , 2013) Augmentation de l'homogénéité régionale au niveau du LPI et du <i>precuneus</i> et diminution au niveau du CCA (Yang <i>et al.</i> , 2013) Réduction de l'activité au niveau de l'AMS et du CFM (Skidmore <i>et al.</i> , 2013)	Le score d'apathie est corrélé à l'activité de l'AMS au repos (Skidmore <i>et al.</i> , 2013) Réduction de la connectivité fonctionnelle entre le LPI et le CFL chez les patients qui présentent un <i>freezing</i> à la marche (Tessitore <i>et al.</i> , 2012) La réduction de la connectivité fonctionnelle de l'AMS au repos est prédictive du déclin cognitif (Olde Dubbelink <i>et al.</i> , 2014) Diminution de la connectivité fonctionnelle au niveau du CPP, du CFM et du LPI corrélée au ralentissement de la vitesse de traitement (Disbrow <i>et al.</i> , 2014) Corrélation de l'hypométrie des saccades oculaires au niveau de connectivité entre le CCP et le lobe temporal (Gorges <i>et al.</i> , 2013)
Schizophrénie	Augmentation de l'activité <i>alpha</i> au niveau du CCP (J. Kim <i>et al.</i> , 2014) Réduction de la connectivité du CFM (Bastos-Leite <i>et al.</i> , 2014) Augmentation de la connectivité entre le CFM et le CFL (Chang <i>et al.</i> , 2014) Augmentation de la connectivité entre le CFM et les régions sensori motrices (Guo <i>et al.</i> , 2014)	Corrélation entre les anomalies de connectivité fonctionnelle du CCA d'une part et la performance dans les tâches exécutives et la sévérité des symptômes d'autre part (Yan <i>et al.</i> , 2012) Corrélation des anomalies du couplage fronto-temporo-pariétal dans la bande <i>alpha</i> à l'importance des symptômes négatifs (Hinkley <i>et al.</i> , 2011) Corrélation du niveau d'impulsivité et d'agressivité à la taille et à la connectivité fonctionnelle de régions incluant le CFM et le CCA (Hoptman <i>et al.</i> , 2014).
Traumatisme cérébral	Augmentation de l'activation du <i>precuneus</i> et du CCP (Bonnelle <i>et al.</i> , 2011) Diminution de la connectivité fonctionnelle du CCP et du <i>precuneus</i> du <i>DMN</i> (Iraji <i>et al.</i> , 2014)	La connectivité fonctionnelle du <i>precuneus</i> prédit les capacités d'attention soutenue (Bonnelle <i>et al.</i> , 2011)

3.2.1 ASSOCIATION DE TROUBLES DANS DES TÂCHES DE CONTRÔLE EXÉCUTIF DIVERSES

Selon le modèle proactif et non sélectif, l'inhibition de réponse est un mécanisme élémentaire susceptible d'intervenir dans un large panel de situations exécutives (i.e. toute situation de production d'action). En accord avec cette idée, on retrouve l'association de multiples dysfonctionnements exécutifs dans les pathologies exécutives (**Tableau 5**). En particulier, certaines

études systématiques rapportent la coexistence de déficits dans des tâches diverses pour un même groupe de patients (Obeso *et al.*, 2011c; Shallice *et al.*, 2002).

Tableau 5 : Études en faveur d'un dysfonctionnement comportemental dans les paradigmes du contrôle exécutif de l'action pour différentes pathologies. Les résultats rapportés concernent les différences significatives entre patients et contrôles. TDA-H = trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité ; SSRT = stop signal réaction time. NB : revue non exhaustive.

Type de paradigme expérimental	TDA-H	Maladie de Parkinson	Schizophrénie	Traumatisme cérébral
Tâche de Go-NoGo	méta-analyse : TR longs et taux d'omissions élevé ou TR courts et taux de fausses alarmes élevé en fonction de la fréquence des événements (Metin <i>et al.</i> , 2012) taux d'omissions élevé (Sebastian <i>et al.</i> , 2012)	taux d'omissions élevé (Cohen <i>et al.</i> , 2014)	taux de fausses alarmes élevé (Weisbrod <i>et al.</i> , 2000)	taux élevé de fausses alarmes (Roche <i>et al.</i> , 2004) méta-analyse : performance perturbée (Dimoska-Di Marco <i>et al.</i> , 2011)
Tâche de Stop	SSRT longs et TR variables (Pani <i>et al.</i> , 2013; Sebastian <i>et al.</i> , 2012)	SSRT et TR longs, taux d'erreurs élevé (Obeso <i>et al.</i> , 2011c) SSRT longs (Gauggel <i>et al.</i> , 2004)	SSRT longs (Enticott <i>et al.</i> , 2008; Nolan <i>et al.</i> , 2011) TR variables (Nolan <i>et al.</i> , 2011)	méta-analyse : performance perturbée (Dimoska-Di Marco <i>et al.</i> , 2011)
Tâche de génération de nombres		score de génération aléatoire faible (Obeso <i>et al.</i> , 2011c)	score de génération aléatoire faible (Dirnberger <i>et al.</i> , 2014)	
Tâche de Hayling	erreurs et peu de stratégie dans la condition d'inhibition (Shallice <i>et al.</i> , 2002)	taux d'erreur élevé dans les phases d'initiation et d'inhibition (Obeso <i>et al.</i> , 2011c) TR longs dans les deux phases (Bouquet <i>et al.</i> , 2003)	TR longs et taux d'erreur élevé dans la phase d'inhibition (Chan <i>et al.</i> , 2010; Royer <i>et al.</i> , 2009)	
Tâche basée sur l'effet Stroop	erreurs et TR long dans les conditions avec et sans interférence (Shallice <i>et al.</i> , 2002) sensibilité à l'interférence (Yasumura <i>et al.</i> , 2014)	TR longs dans les conditions avec et sans interférence (Obeso <i>et al.</i> , 2011b) sensibilité à l'interférence (Obeso <i>et al.</i> , 2011b)	TR long dans la condition d'interférence (Chan <i>et al.</i> , 2010; Levy, Mendell, & Holzman, 2004)	méta-analyse : TR total élevé (Dimoska-Di Marco <i>et al.</i> , 2011)
Eriksen flanker task	taux d'omissions élevé pour les stimuli incongruents (Johnstone & Galletta, 2013)	TR longs dans la condition d'incongruence (Wylie <i>et al.</i> , 2005; 2009)	absence d'effet d'incongruence (Yücel <i>et al.</i> , 2002)	taux d'erreurs élevés dans la condition d'incongruence (Levin <i>et al.</i> , 2004)
Task switching	coût de changement de tâche élevé (Buono <i>et al.</i> , 2014; Rauch <i>et al.</i> , 2012) taux d'erreur élevé lors du changement de stratégie (Vallesi <i>et al.</i> , 2013)	difficulté à passer à une tâche moins automatique (Cameron <i>et al.</i> , 2010) coût de changement de tâche élevé (Crescentini <i>et al.</i> , 2012; Kehagia, <i>et al.</i> , 2009; 2014a)	coût d'alternance élevé (Chambon <i>et al.</i> , 2008) taux d'erreurs élevés (Smid <i>et al.</i> , 2013)	
Tâche basée sur l'effet Simon	effet d'interférence élevé et TR variables (Sebastian <i>et al.</i> , 2012)	taux d'erreurs élevés en cas de pression temporelle (van Wouwe <i>et al.</i> , 2011)	TR long en situation d'interférence (Gastaldo <i>et al.</i> , 2002)	
Tâche d'antisaccade	TR longs et variables et taux d'erreur de direction élevé (Hakvoort Schwerdtfeger <i>et al.</i> , 2012) Taux d'erreurs élevés (Carr <i>et al.</i> , 2010)	TR longs et taux d'erreur élevé pour les antisaccades (Amador <i>et al.</i> , 2006; Armstrong <i>et al.</i> , 2002)	difficulté à réaliser des antisaccades (Gooding & Tallent, 2001)	taux d'erreurs élevés (Kraus <i>et al.</i> , 2007)

3.2.2 MODULATION DU COMPORTEMENT : AU-DELÀ DE L'IMPULSIVITÉ

Il est communément admis que le dysfonctionnement des mécanismes de contrôle inhibiteur se traduit par l'apparition de comportements impulsifs (Bari & Robbins, 2013 ; Billieux, Rochat, & Van der Linden, 2014). Le modèle du contrôle inhibiteur proactif de l'action prédit quant à lui que l'impulsivité ne représente en réalité qu'une partie des troubles de l'inhibition. Ceux-ci pourraient également être responsables d'une difficulté à produire des actions. En d'autres termes, les comportements hyper- et hypo-productifs pourraient correspondre aux '*opposite sides of the same coin*' (Ballanger *et al.*, 2009b; Boulinguez *et al.*, 2009; **Figure 32**) : un excès ou un défaut de contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action pourrait expliquer respectivement le manque de spontanéité dans la production des actions ou l'impulsivité. Ce *continuum* ne peut pas être prédit par les modèles qui définissent l'inhibition de réponse à partir d'une cascade de processus déclenchée par l'identification du stimulus auquel il convient de ne pas répondre.

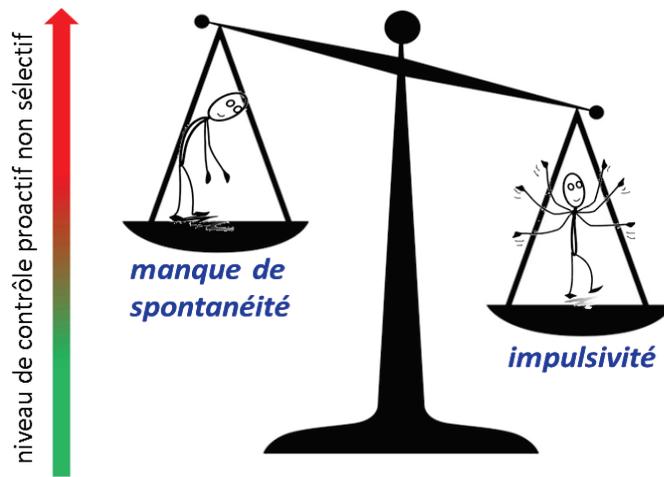


Figure 32 : Représentation schématique des potentiels dysfonctionnements du contrôle inhibiteur proactif non sélectif dans les pathologies exécutives. La production d'action serait directement modulée par les marqueurs physiologiques du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

Le premier type de dysfonctionnement potentiel concerne la difficulté à implémenter ou à maintenir le contrôle proactif. Ce type de dysfonctionnement est susceptible d'expliquer une large variété de troubles impulsifs et de comportements hyper-productifs. Le second type de dysfonctionnement potentiel concerne la difficulté à ne pas implémenter ou à lever cette inhibition tonique lorsque le contexte le permet pourtant. Une telle difficulté pourrait conduire à un appauvrissement des comportements, à un ralentissement voire à un blocage de l'initiation de l'action.

Ces hypothèses peuvent être testées 1) en utilisant une tâche comportementale adaptée à la mise en évidence de la fonction d'intérêt et 2) en sondant les modulations d'activité tonique dans les bandes de fréquence alpha et/ou beta du cortex fronto-pariétal médian en lien avec les symptômes cliniques. Avant de passer à la phase empirique, il convient de souligner que ces hypothèses

reçoivent justement l'appui indirect d'études qui associent certains dysfonctionnements de l'activité cérébrale intrinsèque à des comportements hyper ou hypo-productifs (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Études qui associent un dysfonctionnement des aires corticales et des bandes de fréquences susceptibles d'être impliquées dans le contrôle inhibiteur proactif à des comportements hyper ou hypo productifs. CFM = cortex frontal médian ; CCA = cortex cingulaire antérieur ; CPFVL = cortex préfrontal ventro-latéral ; CCP = cortex cingulaire postérieur, AMS = aire motrice supplémentaire

Hypo-productivité	Hyper-productivité
L'aboulie est associée à une connectivité fonctionnelle au repos aberrante au niveau du CCA chez un patient victime d'un accident vasculaire cérébral (Siegel <i>et al.</i> , 2014)	L'impulsivité est associée à la déconnexion du CFM et des structures sous corticales à l'état au repos (Davis <i>et al.</i> , 2013)
L'apathie chez les patients âgés déprimés est associée à une augmentation de la connectivité du CFM et à une diminution de la connectivité entre le CCA et le CPFVL au repos (Alexopoulos <i>et al.</i> , 2013)	L'addiction à internet est associée à une diminution de l'activité <i>beta</i> au repos (Choi <i>et al.</i> , 2013b) et est corrélé à la connectivité au niveau du <i>precuneus</i> , du CCP et de l'AMS (Ding <i>et al.</i> , 2013)
	Les patients sujets à des comportements « explosifs » (agressivité, impulsivité soudaine) ont une activité oscillatoire dans la bande <i>beta</i> élevée dans une tâche de visionnage passif (Koelsch <i>et al.</i> , 2008)

Le modèle d'inhibition proactive non sélective prédit deux observations courantes : 1) l'association dans une même pathologie, de difficultés dans des tâches exécutives diverses et 2) la variabilité des comportements en termes de « quantité » d'actions produites dans la pathologie exécutive.

Les données de la littérature sont compatibles avec ces prédictions mais la nature des dysfonctionnements cérébraux associés aux symptômes reste obscure.

En résumé :

- Chez le sujet sain, un contrôle de fonction inhibitrice, proactif et non sélectif, serait impliqué dans un grand nombre de situations de production d'action afin d'éviter les réponses prématurées erronées et de permettre la mise en place de réponses volontaires de longue latence. Sa mise en évidence expérimentale passe par la modulation de l'incertitude événementielle et l'analyse de l'activité cérébrale qui précède l'apparition du *stimulus*.

- Les bases neuro-anatomiques de cette fonction ne sont que partiellement décrites. Il existe des indices convergents en faveur de l'implication du cortex frontal médian et du cortex pariétal médian, mais la nature précise des phénomènes neuronaux impliqués pourrait dépendre en partie des caractéristiques de la tâche. De plus, les arguments concernant l'implication des ganglions de la base sont insuffisants ou contradictoires à cause de la difficulté d'investigation de ces structures sous-corticales.

- Les données empiriques rapportées dans la dernière partie de ce chapitre suggèrent qu'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif de l'action, fonction au cœur du système exécutif, est susceptible de rendre compte d'un large spectre de symptômes cognitifs et moteurs dans différentes pathologies.

○ *Nous proposons dans le chapitre suivant de focaliser notre attention sur les troubles exécutifs de la maladie de Parkinson dans le but de : 1) mieux appréhender la participation des structures sous-corticales dans cette fonction, et 2) tester les possibles implications cliniques liées à son dysfonctionnement.*

PARTIE 2 - L'HYPOTHÈSE DU DYSFONCTIONNEMENT DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DE L'ACTION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative, le plus souvent sporadique, dont les premiers symptômes cliniques apparaissent en moyenne vers 60 ans. C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est estimée à 1% après 60 ans et augmente progressivement avec l'âge jusqu'à atteindre près de 4% après 80 ans (de Lau & Breteler, 2006). La maladie de Parkinson est un facteur de risque de mauvaise qualité de vie, de dépendance pour les actes de la vie quotidienne, et de mortalité (Driver *et al.*, 2008; Marras, Rochon, & Lang, 2002; Muslimovic *et al.*, 2008; Shulman *et al.*, 2008; Soh, Morris, & McGinley, 2011). La compréhension des mécanismes étiopathogéniques et physiopathologiques à l'origine des symptômes de la maladie relève de fait d'un enjeu de santé publique.

L'hypothèse explicative communément admise est que la dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée est à l'origine d'une triade de symptômes moteurs incluant l'akinésie, la rigidité et le tremblement de repos. Toutefois, nous allons voir que la maladie de Parkinson implique également d'autres processus physiopathologiques et se caractérise aussi par des symptômes psycho-comportementaux, et cognitifs. Nous verrons que la variabilité des présentations cliniques rencontrées dans cette maladie en fait un modèle d'étude de l'hétérogénéité des dysfonctionnements du contrôle de l'action. De fait, les chapitres suivants seront consacrés à la mise à l'épreuve expérimentale des prédictions issues de l'hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans la maladie de Parkinson.

CHAPITRE 1 – LA MALADIE DE PARKINSON : UN MODÈLE D’HÉTÉROGÉNÉITÉ CLINIQUE

“SHAKING PALSY (Paralysis Agitans).

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured” (Parkinson, 1817)

Dans cette fameuse description réalisée par le médecin qui lui donnera finalement son nom, la maladie de Parkinson apparait comme une pathologie motrice affectant la production des mouvements mais respectant les fonctions cognitives. De nombreux travaux ont par la suite démontré que le spectre symptomatologique de la maladie est en réalité beaucoup plus étendu. Il englobe des symptômes divers dont un bon nombre d’entre eux ont pour particularité de compromettre la capacité du patient à agir de manière adéquate. Dans ce premier chapitre, nous proposons **une revue sélective des principales données symptomatologiques, physiopathologiques et thérapeutiques qui permettent de caractériser la problématique du contrôle de l’action dans la maladie de Parkinson.**

1 DESCRIPTION ET ÉVALUATION CLASSIQUE DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES

Si le diagnostic de maladie est principalement fondé sur la présence de symptômes moteurs caractéristiques, ceux-ci s’accompagnent de nombreux troubles cognitifs et psychocomportementaux¹³. Nous en réalisons une présentation sélective centrée sur la question du contrôle de l’action.

¹³ Des signes neurovégétatifs, des signes sensitifs, des troubles du sommeil et de la vigilance font également parti du spectre symptomatologique de la maladie de Parkinson.

1.1 SYMPTÔMES DITS « MOTEURS »

1.1.1 DESCRIPTION DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES MOTEURS

- **La triade parkinsonienne**

Les symptômes les plus typiques de la maladie de Parkinson sont le tremblement, l'akinésie et l'hypertonie.

Dans la maladie de Parkinson, le tremblement affecte typiquement les extrémités des membres lorsqu'ils sont en positionnement de relâchement musculaire (au repos). Il est constitué de mouvements oscillatoires de faible amplitude et de rythme lent (4-6 Hz). L'observation d'un tremblement postural est plus fréquente avec l'évolution de la maladie (*e.g.* Dujardin & Defebvre, 2007; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

L'hypertonie ou rigidité est liée à une augmentation du tonus des muscles qui prennent un aspect contracté et résistent à la mobilisation (Dujardin & Defebvre, 2007; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

L'akinésie est classiquement définie comme une réduction de la motricité volontaire et automatique (en l'absence de toute paralysie) et qui se traduit par un ralentissement à l'initiation du mouvement (Hallett, 1990). Elle est quasiment toujours associée à l'hypertonie, les deux symptômes constituant le syndrome akinéto-rigide. L'atteinte de la motricité automatique se traduit par une réduction asymétrique du ballant des bras à la marche, par une hypomimie, etc. La réduction du mouvement volontaire concerne les gestes alternatifs rapides, les mouvements fins et complexes, entraînant par exemple une micrographie et plus généralement une gêne à la réalisation des activités quotidiennes (Dujardin & Defebvre, 2007).

- **Évolution des symptômes « moteurs » au cours de la maladie**

Les signes cliniques initiaux de la maladie de Parkinson correspondent le plus souvent aux éléments de la triade parkinsonienne qui apparaissent typiquement de manière unilatérale au niveau des membres. On retrouve des formes à prédominance akinéto-rigide et des formes tremblantes. Au cours du temps, les symptômes s'aggravent et s'étendent aux autres parties du corps mais restent souvent asymétriques (Dujardin & Defebvre, 2007).

Après plusieurs années d'évolution sous traitement (3 à 5 ans), des fluctuations motrices apparaissent.

Dans les phases tardives de la maladie, les troubles axiaux s'accroissent, perturbant notamment la marche (petits pas, phénomène de festination, retard d'initiation, enrayages cinétiques), la posture (attitude générale en flexion, chutes) et la motricité bucco-faciale (dysarthrie majeure, hypophonie, trouble de la déglutition) (Dujardin & Defebvre, 2007). Parmi ces troubles, le *freezing* à la marche définit des épisodes soudains au cours desquels le patient est incapable d'initier ou de poursuivre la marche (Mahabier *et al.*, 2010).

1.1.2 L'AKINÉSIE : UN SYMPTÔME HYPO-PRODUCTIF QUI POSE DES PROBLÈMES DE DÉFINITION ET DE MESURE

L'akinésie est considérée comme l'un des symptômes moteurs les plus caractéristiques et les plus invalidants de la maladie de Parkinson (Schrag, 2000). Toutefois, il existe une confusion terminologique en ce qui concerne la réduction des mouvements dans la maladie de Parkinson. L'analyse de ces signes cliniques conduit à objectiver deux sources de confusion : la distinction entre akinésie, bradykinésie et hypokinésie d'une part et l'existence de similitudes entre l'akinésie et les signes axiaux d'autre part.

- **Akinésie, bradykinésie et hypokinésie**

Le terme général d'akinésie est souvent utilisé pour rendre compte de trois phénomènes pourtant distincts : la lenteur à l'initiation du mouvement (*i.e.* **akinésie** à proprement parler), le ralentissement de l'exécution du mouvement (*i.e.* **bradykinésie**), et la diminution de l'amplitude des mouvements (*i.e.* **hypokinésie**) (Marsden, 1989; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009). Cette confusion semble imputable à la difficulté à distinguer clairement les symptômes d'appauvrissement des mouvements par une simple observation clinique. Cela est d'ailleurs illustré par l'analyse des instruments de mesure de la clinique courante.

L'échelle d'évaluation des symptômes de la maladie de Parkinson la plus reconnue et utilisée est l'*Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)* proposée par la *Movement Disorder Society* dont la partie III permet une évaluation clinique des symptômes moteurs (Goetz *et al.*, 2008). Son utilité clinique est largement démontrée. Toutefois, si l'on se réfère aux consignes de l'échelle *UPDRS*, celle-ci donne une appréciation globale de la vitesse et de l'amplitude des mouvements mais ne mesure pas le retard d'initiation (*i.e.* akinésie) à proprement parler. Certains auteurs proposent de calculer des sous-scores qui reflèteraient les principaux symptômes de la maladie. En particulier, Buck *et al.* (2011) ont publié une étude de validation de la sous-échelle de bradykinésie. Elle inclut l'évaluation du tapotement des doigts (rapprochement / éloignement du pouce et de l'index), du mouvement des mains (ouverture / fermeture des mains), des mouvements rapides alternatifs des mains (mouvement de pronation / supination des deux mains simultanément), de l'agilité de la jambe (levée / abaissement du pied jusqu'au sol) et de la bradykinésie et hypokinésie corporelle (lenteur, hésitation, diminution de l'amplitude et pauvreté des mouvements). Welter *et al.* (2014) ajoutent à cette même échelle l'item d'évaluation de l'apathie (motivation, initiative) de la Partie I pour constituer un score d'akinésie. Ces exemples illustrent bien l'importante confusion terminologique qui existe. D'une part, les mêmes items sont utilisés pour évaluer des symptômes distincts ; d'autre part, d'autres items semblant mesurer également la pauvreté des mouvements comme la réduction de l'expression faciale sont absents de ces sous-échelles.

D'autres auteurs ont proposé des instruments de mesure de l'akinésie via une tâche de tapotement dans laquelle le patient doit réaliser le plus de mouvements de pression possible en un temps donné. On citera par exemple le protocole informatisé nommé *BRAIN Test* qui a été validé dans la maladie de Parkinson (Giovannoni *et al.*, 1999; Homann *et al.*, 2000; Noyce *et al.*, 2014). Il permet en outre de distinguer l'akinésie (durée pendant laquelle le bouton n'est pas pressée) d'une mesure plus globale de la pauvreté des mouvements (nombre de fois que le bouton est pressé). Enfin, des travaux plus expérimentaux mesurent la réduction des mouvements via le temps mis par le patient

pour répondre à un *stimulus* (e.g. pointer un objet qui apparaît à l'écran). Le TR global mesuré dans une tâche motrice est composé du temps de réaction (délai entre apparition du *stimulus* et initiation du mouvement) et du temps de mouvement (délai entre le début du mouvement et l'atteinte de la cible) qui seraient respectivement plus sensibles à l'akinésie et la bradykinésie des patients parkinsoniens (Ballanger *et al.*, 2007; Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Marsden, 1989; Zappia *et al.*, 1994). On remarquera que les deux types de protocoles présentés ici impliquent soit l'initiation spontanée d'une réponse soit le déclenchement d'une réponse en réaction à un *stimulus* externe. Pour certains auteurs, ces tâches relèvent de mécanismes bien distincts du contrôle de l'action (cf. page 39) ; les processus réellement mesurés ne sont donc pas forcément comparables.

En somme l'évaluation clinique traditionnelle ne permet d'obtenir qu'une mesure composite non spécifique de l'akinésie. Il est toutefois possible de recourir à des protocoles psychophysiques spécifiques pour évaluer l'akinésie.

- **Akinésie et freezing**

Les signes axiaux sont généralement présentés comme une entité différente de l'akinésie car ils ne s'observent typiquement pas au même stade d'évolution de la maladie. Il existe toutefois une certaine similitude sémiologique dans le sens où tous deux conduisent à un appauvrissement des mouvements. C'est en particulier le cas du *freezing* à la marche (Chong *et al.*, 2015). Les phénomènes de *freezing* peuvent également affecter les membres supérieurs et la parole (Veracruz *et al.*, 2014). Ces éléments conduisent à suggérer que le *freezing* puisse être l'expression maximale du phénomène d'akinésie, tout du moins dans son expression symptomatologique.

1.2 SYMPTÔMES DITS « PSYCHO-COMPORTEMENTAUX »

1.2.1 DESCRIPTION DES PRINCIPAUX SYMPTÔMES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX

- **Troubles de l'humeur et anxiété**

Les fréquents phénomènes anxio-dépressifs, hypomaniaques et les fluctuations thymiques observés chez les patients parkinsoniens ne relèvent pas uniquement d'une manifestation psychique réactionnelle mais semblent directement induits par les dysfonctionnements cérébraux causés par la pathologie (Chen & Marsh, 2013; Dissanayaka *et al.*, 2010; Grover *et al.*, 2015; Shen *et al.*, 2013).

- **Symptômes psychotiques**

Les symptômes psychotiques observés dans la maladie de Parkinson correspondent le plus souvent à des phénomènes hallucinatoires (typiquement visuels) et des idées délirantes. Ils sont souvent observés chez les patients sévèrement malades et présentant une détérioration cognitive (Grover *et al.*, 2015).

- **L'apathie**

L'apathie se caractérise généralement par une perte d'intérêt, un manque d'initiative, une tendance à l'abandon prématuré des activités, une indifférence à soi et aux autres, et un émoussement affectif (Aarsland, Marsh, & Schrag, 2009; Marin, 1991). Nous nous référerons aux critères diagnostiques proposés par Starkstein & Leentjens (2008) qui décrivent l'apathie comme une diminution des comportements orientés vers un but, à la fois au niveau cognitif, comportemental et émotionnel. Cette définition n'est toutefois pas totalement consensuelle et les auteurs interprètent ce concept différemment. Par exemple, certaines études interprètent l'apathie en termes exécutifs alors que d'autres soulignent plutôt la participation de processus émotionnels (Martínez-Horta *et al.*, 2014). Enfin, certains auteurs utilisent le terme d'apathie motrice pour caractériser une difficulté à initier les actions (Sinha, Manohar, & Husain, 2013) ; ce terme semblant conceptuellement très proche de la définition de l'akinésie proposée plus haut.

L'apathie pourrait concerner jusqu'à 70% des patients selon les études et affecte au moins 11% d'entre eux en début de maladie (Aarsland *et al.*, 2009; Dujardin *et al.*, 2014; Grover *et al.*, 2015). Elle **serait une caractéristique centrale de la maladie de Parkinson** (Kirsch-Darrow *et al.*, 2006). Il existe un recouvrement sémiologique partiel entre la dépression et l'apathie mais il s'agit bien de deux entités distinctes (Kirsch-Darrow *et al.*, 2006; Levy *et al.*, 1998). En pratique, la distinction entre ces deux symptômes reste toutefois complexe puisqu'ils sont fréquemment co-occurents (Starkstein *et al.*, 1992; Starkstein, 2012). Parmi les différents outils d'évaluation de l'apathie dans la maladie de Parkinson (Leentjens *et al.*, 2008), les échelles recommandées sont l'Échelle d'Apathie (Starkstein *et al.*, 1992) et la *Lille Apathy Rating Scale* qui a plus récemment été validée (Drijgers, Dujardin, Reijnders, Defebvre, & Leentjens, 2010; Sockeel *et al.*, 2006a; Sockeel *et al.*, 2006b). Cette dernière a l'avantage de rendre compte de l'aspect multidimensionnel du construit d'apathie.

- **Comportements impulsifs - compulsifs**

Le terme de **comportements impulsifs - compulsifs (CIC)** recouvre un ensemble relativement vaste de symptômes observés chez certains patients parkinsoniens (Averbeck, O'Sullivan, & Djamshidian, 2014). Ils affectent environ 15% des patients (Weintraub *et al.*, 2010) et sont considérés comme des effets secondaires des traitements dopaminergiques (*cf.* page 116).

L'**impulsivité** est un phénomène complexe (*cf.* pages 25, 41 ; **Figure 6**) qui se distingue de la **compulsion** dans le sens où cette dernière implique la répétition de comportements sans but apparent (Dalley, Everitt, & Robbins, 2011; Robbins *et al.*, 2012). Toutefois, d'un point de vue sémiologique, il est souvent difficile de faire la part des choses entre ces deux phénomènes. Par exemple, la consommation excessive de jeux de grattage comprend à la fois une dimension impulsive (prise de risque) et compulsive (mouvements répétitifs stéréotypés) (Averbeck *et al.*, 2014). Les CIC les plus fréquents dans la maladie de Parkinson sont le jeu pathologique, l'hypersexualité, le *punding* (comportement répétitif sans but apparent et dont le patient ne retire pas de satisfaction, collectionnisme), l'addiction au traitement dopaminergique et les achats compulsifs. **Les CIC comprennent typiquement une dimension addictive, à une substance (traitement dopaminergique) ou à un comportement.** Ils peuvent avoir des conséquences cliniques, psycho-affectives, sociales, économiques voire judiciaires dramatiques. D'autres symptômes comme le

bricolage excessif ou l'augmentation de la créativité sont moins facilement repérés car ils sont plutôt socialement valorisés. On retrouve parfois des phénomènes de grignotage et de *binge eating*, d'accumulation de déchets, et d'addiction aux drogues. Il n'est pas rare que plusieurs CIC soient observés chez un même patient (Ardouin *et al.*, 2009; Averbek *et al.*, 2014). Les CIC sont fréquemment associés une hyperactivité nocturne et une somnolence diurne (Ardouin *et al.*, 2009; Averbek *et al.*, 2014).

Il existe deux grands types d'évaluation de l'impulsivité dans la maladie de Parkinson. L'approche la plus classique consiste en l'utilisation d'auto-questionnaires ou d'entretiens semi-structurés qui permettent de mesurer la présence, la fréquence, la recherche et l'impact sur la vie quotidienne des comportements cités plus hauts. Certaines études (Hälbig *et al.*, 2009) utilisent par exemple la *Minnesota Impulsive Disorders Interview* (Christenson, Faber, & de Zwaan, 1994) qui est notamment basée sur les critères diagnostiques du DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000). Il existe également quelques échelles spécifiques à la maladie de Parkinson. On citera par exemple la *QUIP-Rating Scale* (Weintraub *et al.*, 2009; 2012) et l'échelle française d'Ardouin (Ardouin *et al.*, 2009). Cette dernière a pour avantage de se baser sur un entretien semi-structuré approfondi et de prendre en compte la modification du comportement du patient par rapport à son comportement antérieur ce qui permet de s'affranchir de l'influence des traits de personnalité. Certaines études se réfèrent également à des questionnaires évaluant spécifiquement certains types de symptômes comme le jeu pathologique (Antonini *et al.*, 2011; Isaias *et al.*, 2008).

La seconde approche, moins traditionnelle et moins spécifique à la maladie de Parkinson consiste à utiliser des questionnaires de mesure des traits de personnalité permettant de mettre en évidence les CIC. Par exemple, en ce qui concerne l'impulsivité, l'une des échelles couramment utilisée (Antonini *et al.*, 2011; Hälbig *et al.*, 2009; Isaias *et al.*, 2008; Torta *et al.*, 2012) est la *Barratt Impulsiveness Scale* (Barratt, 1994).

1.2.2 DISSOCIATIONS ET ASSOCIATIONS DES SYMPTÔMES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX

La symptomatologie psycho-comportementale de la maladie de Parkinson est donc riche et complexe.

D'une part, les symptômes psycho-comportementaux sont très variés. Ardouin *et al.* (2009) proposent de réaliser la distinction suivante : 1) les **symptômes hyperdopaminergiques** (hallucinations, idées délirantes, addictions comportementales), qui surviennent en association avec les traitements dopaminergiques et sont améliorés lors de l'arrêt ou de la diminution de ces traitements ; 2) les **symptômes hypodopaminergiques** (dépression, anxiété, apathie), qui surviennent typiquement chez les patients non traités ou sous dosés et qui sont améliorés par le traitement dopaminergique. Nous détaillons plus loin la question des effets des traitements sur la présentation clinique de la maladie (*cf.* page 116), mais il nous paraît important d'avoir d'ores et déjà en tête cette notion de fluctuation symptomatologique en fonction de l'état dopaminergique. Surtout, nous soulignons que l'opposition proposée par Ardouin *et al.* (2009) se rapproche clairement de l'opposition entre symptômes hyperproductifs et hypoproduitifs présentée plus haut (*cf.* page 25).

D'autre part, la symptomatologie psycho-comportementale semble recouvrir des phénomènes complexes. Ainsi, des symptômes distincts relevant respectivement des dimensions hyperproductives et hypoproduitifs sont paradoxalement typiquement associés. La présence de symptômes dépressifs et psychotiques chez des patients souffrant de CIC est ainsi courante (Jaakkola

et al., 2014; Joutsa *et al.*, 2012). De plus, la délimitation précise des différents symptômes est parfois difficile. La triade symptomatologique comprenant une dépression, une apathie et une anxiété est fréquente dans la maladie de Parkinson, en particulier chez les patients non traités (de la Riva *et al.*, 2014; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

Une part de la complexité des observations est probablement due au fait que les outils de mesure des symptômes comportementaux sont constitués de différents facteurs et évaluent des construits plus ou moins superposables ou distincts. Prenons l'exemple de certains items des questionnaires de dépression comme l'échelle *Beck Depression Inventory-II* (Beck, Steer, & Brown, 1996) qui évaluent la perte d'initiative typique du syndrome apathique ou des différentes échelles de mesure des comportements impulsifs qui évaluent des construits très différents (comportement pathologique vs. trait de personnalité).

1.3 SYMPTÔMES DITS « COGNITIFS »

La présence de symptômes cognitifs dans la maladie de Parkinson est d'autant plus fréquente que le patient est âgé, a un faible niveau socio-culturel, présente des troubles du sommeil, des symptômes psycho-comportementaux, des signes de dysfonctionnement du système nerveux autonome et des symptômes moteurs sévères (Anang *et al.*, 2014; Hughes *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2014).

1.3.1 SÉVÉRITÉ DES SYMPTÔMES COGNITIFS

- **Troubles cognitifs légers**

Le concept de trouble cognitif léger est issu de la recherche sur la maladie d'Alzheimer pour caractériser un stade d'atteinte cognitive pré-démentielle, c'est-à-dire des troubles cognitifs qui n'induisent qu'une gêne fonctionnelle limitée et ne compromettent pas l'autonomie du patient (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 1999). Si l'application de ce terme à la maladie de Parkinson (TCL-MP) est aujourd'hui courante, sa définition est loin d'être consensuelle. La *Movement Disorder Society* a récemment mis en place un groupe de réflexion ayant pour objectif l'évaluation et la synthèse de la littérature concernant les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson (Litvan *et al.*, 2011). Leur travail a notamment abouti à la proposition de critères diagnostiques du TCL-MP (Litvan *et al.*, 2012) qui sont en cours de validation (Geurtsen *et al.*, 2014; Goldman *et al.*, 2013; Marras *et al.*, 2013; Szeto *et al.*, 2015). La principale difficulté dans le diagnostic du TCL-MP reste la définition de critères psychométriques valides (Caviness *et al.*, 2007; Loftus *et al.*, 2015).

Malgré ces limites, il est généralement estimé que le TCL-MP concerne 19 à 38% des patients (Litvan *et al.*, 2011) et survient dès le diagnostic de la maladie pour bon nombre de cas (Elgh *et al.*, 2009; Muslimovic *et al.*, 2008). De plus, les troubles cognitifs s'aggravent au cours de la maladie et le TCL-MP se convertit souvent en démence (Broeders *et al.*, 2013; Gasca-Salas *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2014; Pedersen *et al.*, 2013).

- **La démence parkinsonienne**

La prévalence de la démence est estimée à environ 30% dans la population de patients parkinsoniens (Aarsland, Zaccai, & Brayne, 2005). Elle augmente très largement avec la durée d'évolution de la maladie, passant de 28% entre 5 et 10 ans après le diagnostic à près de 80% entre 17 et 20 ans après le diagnostic (Aarsland *et al.*, 2003; Hely *et al.*, 2008). La démence parkinsonienne se distingue du TCL par son retentissement sur la vie quotidienne du patient (Emre *et al.*, 2007).

1.3.2 LE PROFIL COGNITIF EST DOMINÉ PAR LES SYMPTÔMES EXÉCUTIFS

Le profil cognitif du patient parkinsonien est dominé par un syndrome dysexécutif (Dirnberger & Jahanshahi, 2013), certains symptômes pouvant être également interprétés en termes de dysfonctionnement des capacités attentionnelles et/ou de la mémoire de travail (*cf.* pages 41, 45). S'y associent classiquement une réduction de la vitesse de traitement, une perturbation de la mémoire déclarative (encodage et récupération de l'information), des difficultés visuo-spatiales (analyses perceptives et construction), et une perturbation du langage (réduction de la fluence, manque du mot ; Dujardin & Defebvre, 2007; Petrova, Raycheva, & Traykov, 2012).

Une analyse plus détaillée des profils cognitifs des patients parkinsoniens fait toutefois ressortir une importante hétérogénéité. L'analyse factorielle menée par Dujardin *et al.* (2013) retrouve ainsi cinq profils distincts allant de l'absence de trouble cognitif à des troubles diffus et sévères. Kehagia, Barker, & Robbins (2013) décrivent pour leur part deux profils typiques basés sur la nature et l'importance des troubles :

- un syndrome antérieur avec des troubles exécutifs, de planification, et de mémoire de travail.
- un syndrome postérieur avec des troubles visuo-spatiaux et une diminution de la fluence verbale.

Les auteurs admettent toutefois l'existence d'un recouvrement entre ces deux profils, la présence de symptômes exécutifs étant le dénominateur commun.

1.4 CO-OCCURRENTE DES SYMPTÔMES HYPO-PRODUCTIFS ET EXÉCUTIFS

La présence de symptômes exécutifs est fréquemment co-occurrence des symptômes hypo-productifs.

Les symptômes psycho-comportementaux associés aux troubles exécutifs sont la dépression, l'apathie et les hallucinations visuelles (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Indépendamment de l'effet classique de la dépression sur les fonctions cognitives (Kummer *et al.*, 2009; Stefanova *et al.*, 2006), les patients apathiques sont plus susceptibles d'avoir des troubles exécutifs et l'apathie prédit la survenue de troubles cognitifs et de démence (Butterfield *et al.*, 2010; Czernecki *et al.*, 2002; Dujardin *et al.*, 2007, 2014; Dujardin *et al.*, 2009; Pluck & Brown, 2002; Starkstein *et al.*, 1992; Starkstein, 2012; Varanese *et al.*, 2011; Zgaljardic *et al.*, 2007). De plus, le même traitement pourrait être indiqué pour la prise en charge des troubles cognitifs et apathiques (Devos *et al.*, 2014).

En ce qui concerne les troubles moteurs, il a été montré que les dysfonctionnements exécutifs sont plus fréquents dans les formes akinéto-rigides que dans les formes tremblantes de la maladie (Tremblay, Achim, Macoir, & Monetta, 2013) et également plus fréquents chez les patients qui présentent un *freezing* à la marche (Amboni *et al.*, 2010; Amboni *et al.*, 2008; Teramoto *et al.*, 2014). Ces symptômes cognitifs sont aussi associés à l'instabilité posturale (Allcock *et al.*, 2009; Nocera *et al.*, 2010; Plotnik *et al.*, 2011). Le lien entre les symptômes cognitifs et les signes akinétiques axiaux n'est pas uniquement lié à la progression de la maladie puisqu'il existe également aux stades précoces (Pfeiffer *et al.*, 2014).

La description clinique réalisée ici conduit à souligner trois phénomènes :

- **L'existence d'une association entre akinésie, troubles axiaux, troubles exécutifs et apathie qui laisse supposer l'existence d'un processus physiopathologique commun à l'expression de symptômes traditionnellement considérés comme indépendants puisque relevant respectivement des sphères motrices, cognitives et comportementales.**
- **La co-occurrence de symptômes hypo- et hyper-productifs dans la maladie de Parkinson. Ceux-ci pourraient être respectivement associés à des états hypo- et hyper-dopaminergiques mais cette opposition ne permet pas d'expliquer toutes les observations cliniques, ce qui laisse sous-entendre que la réalité physiopathologique est plus complexe.**
- **Le manque de spécificité des échelles cliniques traditionnelles pour rendre compte des différents symptômes de la maladie de Parkinson.**

2 COMPLEXITÉ DES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

En dehors des formes familiales pour lesquelles des mutations génétiques spécifiques sont identifiées, la maladie de Parkinson est considérée comme une pathologie idiopathique. L'hypothèse explicative la plus fréquemment rapportée est l'interaction de facteurs de susceptibilité génétique et d'éléments environnementaux (de Lau & Breteler, 2006; Mullin & Schapira, 2015). Quels que soient les facteurs déclenchants la maladie, il est admis que ses symptômes résultent d'une dégénérescence neuronale dont les mécanismes cellulaires restent à ce jour mal compris. La formation de corps et de neurites de Lewy constitués agrégats d'*alpha*-synucléine et d'ubiquitine dans le cytoplasme des cellules nerveuses est typique de la maladie de Parkinson (Braak *et al.*, 2004). Toutefois, le lien entre ces anomalies et la mort neuronale d'une part et les modalités d'expansion du processus pathologique d'autre part, restent largement méconnus (*e.g.* Mullin & Schapira, 2015)¹⁴. L'idée selon

¹⁴ La dégénérescence des cellules est probablement liée à des dysfonctionnements biochimiques incluant la perturbation du fonctionnement de la mitochondrie, l'excitotoxicité et une neuroinflammation, et des lésions causées par des radicaux libres (Schapira, 2008). L'oxydation de la dopamine produirait des protéines neurotoxiques qui joueraient un rôle direct dans la progression de la maladie (Bisaglia *et al.*, 2014). Certains auteurs proposent

laquelle l'ensemble de ces dysfonctionnements affecterait en priorité le système dopaminergique nigro-strié est largement répandue. Les paragraphes qui suivent montrent toutefois que les processus physiopathologiques à l'œuvre sont vraisemblablement plus complexes.

2.1 LA DÉGÉNÉRESCENCE NEURONALE N'AFPECTE PAS UNIQUEMENT LA VOIE DOPAMINERGIQUE NIGRO-STRIÉE

2.1.1 LES DYSFONCTIONNEMENTS CÉRÉBRAUX SONT TOPOGRAPHIQUEMENT ÉTENDUS

- **Les stades de Braak**

Dans une approche plutôt descriptive, Braak et al. (2003a; 2004) proposent que le processus neuropathologique de la maladie de Parkinson est topographiquement organisé (**Figure 33**). Il débiterait par le dysfonctionnement des structures non-dopaminergiques du noyau moteur dorsal du nerf vague et des structures olfactives antérieures. L'affection progresserait ensuite selon un gradient caudo-rostral et ventro-dorsal vers les noyaux gris centraux puis le cortex cérébral. L'apparition d'une symptomatologie motrice et la dégénérescence de la substance noire souvent présentées comme caractéristiques centrales de la maladie n'interviendraient en fait qu'à partir du troisième ou quatrième stade. D'autres systèmes de neurotransmission seraient plus précocement atteints. Ce modèle est compatible avec l'hypothèse d'un agent pathogène neurotrope (Braak et al., 2003b; Hawkes et al., 2007). Il permet en outre d'expliquer l'occurrence précoce de symptômes non-moteurs (anosmie, dépression) et les signes de perturbation du système nerveux autonome et des symptômes démentiels tardifs.

De nombreux travaux tendent à valider les différents stades de Braak (e.g. Dickson et al., 2010; Goldstein et al., 2012; Jellinger, 2004; Kingsbury et al., 2010). Toutefois, ceux-ci ont également été remis en cause, principalement raison de la faible valeur prédictive des lésions histopathologiques décrites (Burke, Dauer, & Vonsattel, 2008; Jellinger, 2009). Bien qu'il ne permette pas d'expliquer l'ensemble des données disponibles dans la littérature, le modèle de Braak et al. (2003a; 2004) propose une vue synthétique et cliniquement pertinente des processus neuropathologiques à l'œuvre au cours de la maladie de Parkinson.

également que l'alpha-synucléine pourrait se propager d'un neurone à l'autre de la même manière qu'une protéine prion (Dunning *et al.*, 2012; George *et al.*, 2013; Luk & Lee, 2014).

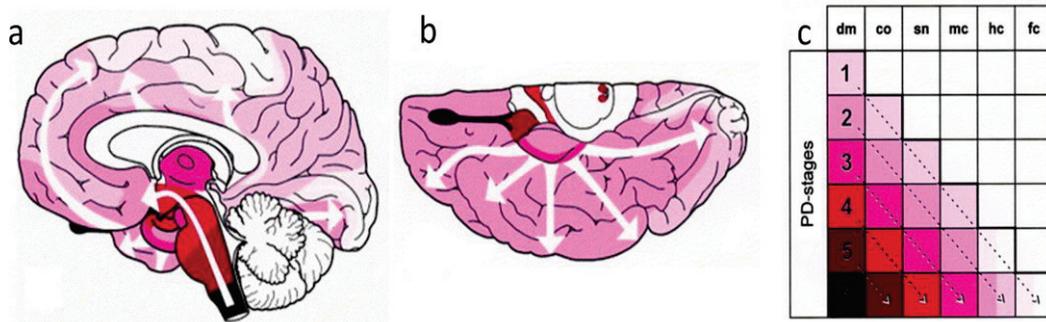


Figure 33 : Expansion topographique des lésions histopathologiques au cours de la maladie de Parkinson. a) vue médiale ; b) vue ventrale ; c) diagramme simplifié. Les lésions intéressent initialement le noyau moteur des nerfs IX/X et fréquemment le noyau olfactif antérieur (stade 1). Ensuite, d'autres structures cérébrales sont progressivement impliquées. La pathologie s'étend plus rapidement au niveau du tronc cérébral que du bulbe olfactif. Elle implique ainsi le raphé, la formation réticulée, et le locus coeruleus (stade 2). Elle atteint ainsi les noyaux gris centraux, en particulier la substance noire (stade 3). Les lésions corticales débutent au niveau du mésocortex temporal antéromédian (stade 4) puis s'étendent vers les aires préfrontales et les aires sensorielles associatives de haut niveau (stade 5). Les aires prémotrices, motrices, et sensorielles primaires sont les plus tardivement affectées (stade 6). L'intensité de la couleur indique l'importance de l'atteinte aux différents stades ; les flèches blanches indiquent le sens de propagation du processus dégénératif ; Dm = noyau moteur dorsal des nerfs glossopharyngés et vagues ; do = noyau dorsomédian de l'hypothalamus ; sn) substance noire ; mc = mesocortex temporal anteromedian; hc = aires associatives sensorielles de haut niveau et aires préfrontales : fc = aires associatives sensorielles de premier ordre (aires prémotrice, motrice et sensorielle primaire). *Illustration issue de Braak et al. (2003a).*

- **The dual syndrome hypothesis**

En cherchant à expliquer l'hétérogénéité des atteintes cognitives dans la maladie de Parkinson, Kehagia *et al.* (2013) font l'hypothèse de la coexistence de deux syndromes à la physiopathologie distincte. D'un côté, le syndrome fronto-striatal caractérisé par une dégénérescence dopaminergique des boucles fronto-sous-cortico-frontales engendrerait un TCL-MP. D'un autre côté, le syndrome postéro-cortical caractérisé par une dégénérescence cholinergique du cortex postérieur engendrerait un syndrome démentiel (*cf.* Robbins & Cools, 2014).

2.1.2 LES DYSFONCTIONNEMENTS NEUROCHIMIQUES SONT MULTIPLES

- **Des lésions dopaminergiques hétérogènes**

Il existe deux principaux systèmes de neurotransmission dopaminergique : la voie nigro-striée impliquant la substance noire et le striatum, et la voie mésocorticolimbique impliquant l'aire tegmento-ventrale, le système limbique, et le cortex frontal.

La perte neuronale dopaminergique est hétérogène dans la maladie de Parkinson. Elle est massive au niveau de la substance noire *pars compacta*, moindre dans la partie latérale de la substance noire et l'aire tegmento-ventrale, absente dans la région périaqueducule (Hirsch, Graybiel, & Agid, 1988). La conséquence directe de la destruction des neurones de la SNpc est une dénervation massive du striatum touchant principalement la partie dorso-latérale du *putamen* – soit les aires motrices - et de manière moindre le noyau caudé et le striatum ventral – soit les aires associatives et limbiques - (Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988). La dénervation des aires sous-corticales extra-striées, à savoir le *globus pallidus* et le NST, jouerait également un rôle clé dans la

physiopathologie de la maladie (Benazzouz *et al.*, 2014). Il faut noter que les symptômes moteurs apparaissent lorsque la perte dopaminergique du striatum dorsal atteint environ 75% (Scherman *et al.*, 1989).

Les études réalisées en TEP montrent que l'atteinte du système dopaminergique striatal suit un gradient antero-postérieur au sein du *putamen* (Nurmi *et al.*, 2001) et est au départ, comme les symptômes dits moteurs de la maladie, asymétrique (Brooks *et al.*, 1990; Broussolle *et al.*, 1999). La diminution de fixation des traceurs dopaminergiques, en particulier au niveau du *putamen* est corrélée avec la gravité des symptômes moteurs (Müller *et al.*, 2000; Pirker, 2003; Ribeiro *et al.*, 2002). Par ailleurs, il existe une augmentation compensatrice de la synthèse dopaminergique au sein du système mesocortical (Rakshi *et al.*, 1999). D'ailleurs, en début de maladie, le métabolisme dopaminergique est réduit d'environ 50% au niveau du *putamen* dorsal alors qu'il n'est pas affecté au niveau du *putamen* ventral (Morrish, Sawle, & Brooks, 1996).

En plus des liens étroits entre dopamine et symptômes moteurs, divers arguments attestent de la participation de la déplétion dopaminergique à la genèse des symptômes cognitifs et comportementaux. D'abord, la dopamine est l'un des neurotransmetteurs clés des boucles de projection sous-cortico-frontales qui régulent des fonctions motrices mais aussi cognitives et limbiques (*cf.* page 32 ; **Figure 4**). Ensuite, la modulation de l'activité dopaminergique est associée à des symptômes tels que l'apathie (Thobois *et al.*, 2013), la dépression (Barone *et al.*, 2010) et certains troubles exécutifs (Cools *et al.*, 2001; Siepel *et al.*, 2014). Toutefois, la dénervation dopaminergique n'expliquerait pas la survenue de la démence (Bosboom, Stoffers, & Wolters, 2003; Kehagia *et al.*, 2013).

- **Des lésions non dopaminergiques massives et précoces**

Les lésions non dopaminergiques de la maladie de Parkinson comprennent les lésions noradrénergiques du locus coeruleus, les lésions adrénérgiques de la *medulla oblongata*, des lésions sérotoninergiques du raphé, des lésions cholinergiques au niveau du noyau basal de Meynert, du locus subcoeruleus et du noyau pédonculo-pontin (Agid, 1991). Elles sont moins investiguées que les lésions dopaminergiques ; les modèles physiopathologiques de la maladie de Parkinson considérant principalement les conséquences de l'atteinte dopaminergique. Pourtant, comme le suggère le modèle de Braak (*cf.* page 110), **les perturbations non dopaminergiques peuvent être précoces et massives. La dénervation noradrénergique atteint en particulier plus de 80 %** (Zarow *et al.*, 2003).

De plus, les lésions non dopaminergiques semblent corrélées aux symptômes de la maladie. Par exemple, les dysfonctionnements sérotoninergiques seraient impliqués dans le tremblement et la genèse des dyskinésies (Doder *et al.*, 2003; Loane *et al.*, 2013; Politis *et al.*, 2014); les dysfonctionnements cholinergiques seraient impliqués dans la genèse des troubles de la marche et de troubles cognitifs (Bohnen & Albin, 2011; Müller & Bohnen, 2013).

Enfin, il faut noter l'existence **d'interactions entre les différents systèmes de neurotransmission**. À titre d'exemple, les terminaisons nerveuses noradrénergiques seraient impliquées dans la régulation de l'activité du système dopaminergique cortical et striatal (*e.g.* Delaville, Deurwaerdère, & Benazzouz, 2011).

2.2 MODIFICATION DE LA NEUROTRANSMISSION CÉRÉBRALE

Les voies directes, indirectes et hyperdirectes permettraient de réguler la transmission de l'information au sein des ganglions de la base (cf. page 32 ; **Figure 5**). Au niveau du striatum, cette transmission se fait principalement via des neurones GABAergiques qui expriment des récepteurs dopaminergiques (D1 pour la voie directe excitatrice et D2 pour la voie indirecte inhibitrice). L'atteinte des neurones de la substance noire *pars compacta* romprait l'homéostasie dopaminergique désorganisant ainsi le réseau des ganglions de la base, et donc le fonctionnement du cortex cérébral.

2.2.1 MODULATION DU TAUX DE DÉCHARGE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX : UN MODÈLE DOMINANT MAIS PARCELLAIRE

Le *rate model* stipule que la dénervation dopaminergique résulte en une modification du taux de décharge des neurones sous corticaux. La perte des récepteurs D1 et D2 entraînerait une hyperactivation de la voie indirecte et une hypoactivation de la voie directe, l'ensemble de ces phénomènes conduisant à l'augmentation de l'activité du *globus pallidus* interne. L'action inhibitrice de ce dernier sur le thalamus ventro-latéral est donc renforcée ce qui entraîne une diminution de l'excitabilité des aires corticales responsables de la génération des actes moteurs (Albin, Young, & Penney, 1995; DeLong, 1990; **Figure 34).**

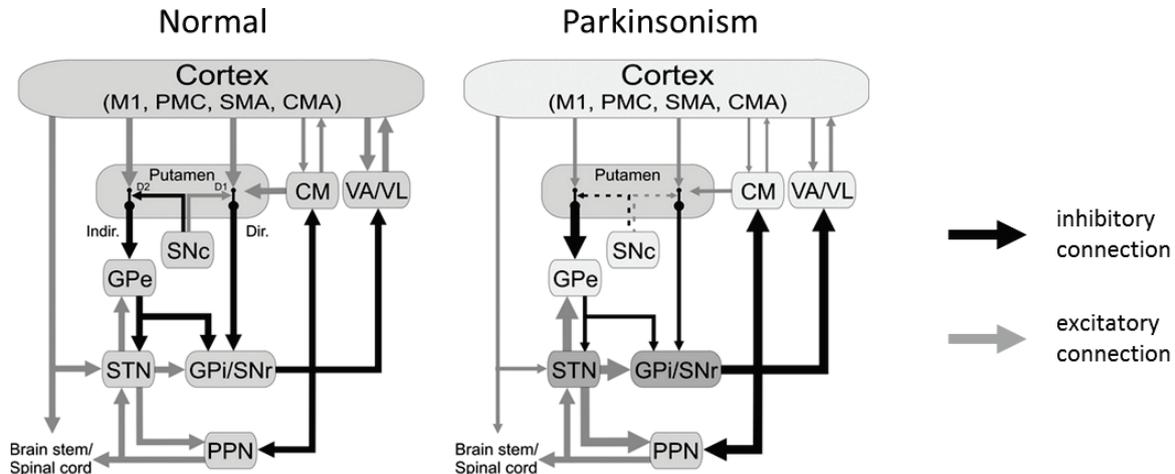


Figure 34 : Modifications de l'activité des ganglions de la base induites par la maladie de Parkinson selon le *rating model* (Albin *et al.*, 1995; DeLong, 1990). La largeur des flèches transcrit l'importance du taux de décharge des neurones. Le défaut d'activation des récepteurs D2 réduit l'inhibition de la transmission corticostriatale via la voie indirecte. Cela augmente l'inhibition de l'activité du GPe, désinhibe les neurones du STN, et par conséquent, conduit à une activité excessive des cibles efférentes, à savoir le GPi et la Sn. De plus, la perte d'activité des neurones ayant des récepteurs D1 désinhibe le GPi et la SNr via la voie directe. L'augmentation de l'activité du GPi et de la SNr conduit à l'augmentation de l'inhibition des neurones du thalamus et réduit le niveau d'excitabilité corticale. CM = noyau centromédian du thalamus ; CMA = aires motrices cingulaires ; Dir. = voie directe; Indir. = voie indirecte; D1 et D2 = types de récepteurs dopaminergiques ; GPe = *globus pallidus* externe ; GPi = *globus pallidus* interne; M1 = aire motrice primaire; Pf = noyau parafasciculaire du thalamus ; PMC = cortex prémoteur ; PPN = noyau pédonculopontin; SMA = aire motrice supplémentaire ; SNc = substance noire *pars compacta* ; SNr = substance noire *pars reticulata* ; STN = noyau sous-thalamique ; VA = noyau ventral antérieur du thalamus ; VL = noyau ventrolatéral du thalamus. *Illustration issue de Galvan & Wichmann (2008).*

Toutefois, les modifications biochimiques et anatomiques qui interviennent au niveau des ganglions de la base au cours de la maladie de Parkinson ne sont que partiellement compatibles avec les prédictions de ce modèle (e.g. Galvan & Wichmann, 2008). À titre d'exemple, on citera le fait que l'augmentation ou la diminution de l'activité du *globus pallidus* n'induit pas en réalité de mouvements involontaires ou de syndrome parkinsonien (Canavan, Nixon, & Passingham, 1989; Marsden & Obeso, 1994; Soares *et al.*, 2004). De plus, ce modèle est uniquement basé sur la dégénérescence dopaminergique et ne prend pas en compte l'atteinte des autres systèmes de neurotransmission.

2.2.2 LES AUTRES ANOMALIES DE TRANSMISSION DE L'INFORMATION SOULIGNENT LE RÔLE CLÉ DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE

- **Augmentation des *bursts***

Un *burst* est un phénomène transitoire constitué d'un ensemble de décharges neuronales peu espacées dans le temps. Dans la maladie de Parkinson, la déplétion dopaminergique augmenterait l'impact des entrées GABAergiques au niveau du NST, entraînant des *bursts* « de rebond » (Bevan, Hallworth, & Baufreton, 2007). **L'augmentation des *bursts*** est retrouvée au niveau du *globus pallidus* et du NST (e.g. Lobb, 2014). Les données actuelles ne permettent cependant pas d'établir un lien de causalité évident entre l'augmentation des *bursts* au sein des ganglions de la base et les symptômes parkinsoniens (Galvan & Wichmann, 2008; Lobb, 2014).

- **Augmentation de l'activité oscillatoire**

Les oscillations neurales correspondent à des activités rythmiques ou répétitives d'une cellule ou d'un ensemble de cellules. **On retrouve une activité oscillatoire anormale dans les bandes de fréquence *alpha* et *beta* (8-30 Hz)¹⁵ au sein du *globus pallidus* interne, du *globus pallidus* externe et du NST dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson et chez les patients bénéficiant de l'implantation d'électrodes sous-corticales** (Gatev, Darbin, & Wichmann, 2006; Levy *et al.*, 2002; Rivlin-Etzion *et al.*, 2006; Weinberger, Hutchison, & Dostrovsky, 2009). De telles anomalies semblent également exister dans les hautes fréquences (> 60 Hz ; Brown, 2003; Gatev, Darbin, & Wichmann, 2006).

Selon le modèle du *pace-maker*, les *bursts* « de rebond » (cf. page 114) générés par le NST déclencheraient en retour de nouveaux *bursts* au niveau du *globus pallidus* externe, créant un système d'activité oscillatoire auto-entretenu entre ces deux noyaux (Galvan & Wichmann, 2008; Loucif *et al.*, 2005; Terman *et al.*, 2002). Ces oscillations pourraient être modulées par des projections corticales ou thalamiques et pourraient être transmises au *globus pallidus* interne. Toutefois, il n'existe à l'heure actuelle pas de preuve expérimentale du modèle du *pace-*

¹⁵ Les études de potentiels de champs locaux permettant de mesurer l'activité oscillatoire au sein des noyaux gris centraux chez les patients parkinsoniens implantés considèrent généralement que la bande *beta* s'étend de 8-10 Hz à 30 Hz. Par contre, les études électroencéphalographiques de surface font la distinction entre la bande de fréquence *alpha* (8-13 Hz) et la bande *beta* (14-30 Hz). Cette différence peut-être source de confusion.

maker. D'autres auteurs proposent que l'augmentation de l'activité oscillatoire au sein des ganglions de la base soit causée par des activités cérébrales corticales (Magill, Bolam, & Bevan, 2000).

- **Augmentation de la synchronisation**

L'augmentation de l'activité oscillatoire peut être un marqueur de **la synchronisation anormale des neurones** (Hammond, Bergman, & Brown, 2007). Cette synchronisation intervient au sein des ganglions de la base mais implique aussi des régions sous-corticales et corticales distantes (Sarnthein & Jeanmonod, 2007). Le rôle physiopathologique des hyper-synchronisations au sein des noyaux gris centraux serait lié à une perturbation du filtrage de l'information. Certains modèles suggèrent que les réseaux des ganglions de la base permettent de maximiser la représentation corticale de l'information pertinente (*e.g.* Schroll & Hamker, 2013) via des mécanismes dopaminergiques de renforcement sélectif (Bar-Gad, Morris, & Bergman, 2003). La synchronie repérée dans la maladie de Parkinson ferait que la sélection et la compression de l'information corticale seraient perturbées ; ce qui induirait une difficulté à contrôler les mouvements. Toutefois, le rôle causal des synchronisations repérées dans la maladie de Parkinson sur la genèse des symptômes cliniques reste à ce jour hypothétique (Hammond *et al.*, 2007; Wichmann *et al.*, 2011).

2.3 AU-DELÀ DES NOYAUX GRIS CENTRAUX : LA MODIFICATION DE L'ACTIVITÉ CORTICALE¹⁶

L'étude du métabolisme cérébral (TEP) dans la maladie de Parkinson met en évidence la modulation d'un réseau d'aires spécifiques connu sous le nom de *Parkinson's Disease-Related Pattern* (Eidelberg, 2009; Ma *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2007; Tang *et al.*, 2010)¹⁷. Ce réseau comprend les **aires médiales fronto-pariétales** (Eidelberg, 2009) **dont on connaît maintenant le rôle dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. On soulignera également que l'hypométabolisme de ces régions est associé à la présence de troubles cognitifs** (Huang *et al.*, 2007).

La physiopathologie de la maladie de Parkinson est donc plus complexe qu'un simple phénomène de dégénérescence dopaminergique nigro-striée. Elle inclut notamment la synchronisation anormale de l'activité neurale oscillatoire, la perturbation des systèmes de neurotransmission non dopaminergiques (possiblement noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique), et le dysfonctionnement de structures extra-striatales (en particulier le NST) et corticales médiales.

¹⁶ Nous rapportons ici les données relatives à l'activité cérébrale en l'absence de tâche expérimentale.

¹⁷ Certains auteurs mettent en avant les limites méthodologiques de l'étude du métabolisme cérébral et contestent ainsi le fait que ce réseau ait un sens physiologique (Borghammer *et al.*, 2009)

3 LES THÉRAPEUTIQUES MODIFIENT L'EXPRESSION CLINIQUE DE LA MALADIE

En l'absence de traitement curatif, la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson comprend des traitements symptomatiques pharmacologiques, chirurgicaux et rééducatifs. Nous ne détaillerons pas ici le principe des prises en charge rééducatives, mais tenons à souligner brièvement l'effet positif de la rééducation kinésithérapique et orthophonique sur la gêne fonctionnelle induite par les symptômes moteurs (Fox *et al.*, 2011; Keus *et al.*, 2007; Sapir, Ramig, & Fox, 2011) et l'existence d'entraînement cognitif permettant de réduire le risque d'aggravation du statut cognitif (Petrelli *et al.*, 2014). Nous ne discuterons pas non plus des différentes stratégies thérapeutiques en fonction de la présentation clinique des patients (*e.g.* Fox *et al.*, 2011). Par contre, nous focalisons notre attention sur les traitements qui modulent l'expression clinique de la maladie.

3.1 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DOPAMINERGIQUES

Bien que des traitements non-dopaminergiques aient pu être proposés ou soient à l'étude (Fox, 2013; Schapira, 2007; Stayte & Vissel, 2014), la majorité des molécules utilisées à l'heure actuelle vise à restaurer le taux de dopamine cérébrale. Les traitements dopaminergiques sont surtout utilisés pour leur effet sur les symptômes moteurs mais modulent également la survenue des symptômes non moteurs de la maladie¹⁸ (Sprenger & Poewe, 2013).

3.1.1 MODE D'ACTION ET EFFETS CLINIQUES GÉNÉRAUX

- **Levodopa**

La levodopa est considérée comme le *gold-standard* des traitements anti-parkinsoniens. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine qui parvient à franchir la barrière hémato-encéphalique et est transformé en dopamine par les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques.

Certains patients, en particulier les patients jeunes, peuvent présenter des symptômes comportementaux tels qu'un *punding* (comportements moteurs répétitifs et sans but) ou un syndrome de dysrégulation dopaminergique (surconsommation de traitement dopaminergique) suite à l'introduction d'un tel traitement (Evans *et al.*, 2004). De plus, l'utilisation à long terme de levodopa est associée à l'apparition de complications motrices incluant des fluctuations de la réponse

¹⁸ La prise en charge pharmacologique des symptômes non moteurs implique également diverses molécules au nombre desquelles on citera les antidépresseurs tricycliques pour les symptômes thymiques, la clozapine pour les symptômes psychotiques et la rivastigmine pour les symptômes cognitifs (Grover *et al.*, 2015). On note par ailleurs que les inhibiteurs de la monoamine oxydase B sont utilisés contre les symptômes moteurs de la maladie. Leur action consiste à limiter la dégradation des transmetteurs monoaminergiques. Ces traitements n'ont donc pas un effet spécifique sur le système dopaminergique (Sprenger & Poewe, 2013).

au traitement avec des phénomènes de wearing-off moteur et de dyskinésie (Hauser *et al.*, 2007; Holloway *et al.*, 2004). Ces fluctuations ne sont pas exclusivement motrices ; elles peuvent aussi avoir une dimension thymique, cognitive, dysautonomique ou sensitive (Nutt *et al.*, 1997). Enfin, la levodopa a peu d'effet sur les symptômes axiaux, en particulier certains phénomènes de *freezing* sont dopa-résistants (Ferraye *et al.*, 2013; Pintor *et al.*, 2012). Par ailleurs, son effet sur les capacités cognitives apparaît très variable en fonction des études et des processus investigués ; en fonction des études, on retrouve un effet bénéfique, nul ou délétère du traitement (*e.g.* Cools, 2006).

- **Agonistes dopaminergiques**

Les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques. Ils ont un effet moins marqué sur les symptômes moteurs que la levodopa mais induisent également moins de complications motrices (Sprenger & Poewe, 2013). Tout comme la levodopa, ils n'ont pas d'effet sur les signes axiaux.

Surtout, les agonistes dopaminergiques sont un facteur de risque d'apparition de CIC et de somnolence diurne (Averbeck *et al.*, 2014; Evans *et al.*, 2009; Weintraub *et al.*, 2010). Ils ont également un effet bénéfique sur l'apathie (Thobois *et al.*, 2013) et la dépression (Barone *et al.*, 2010). L'effet des agonistes dopaminergiques sur les fonctions cognitives semble variable (Brusa *et al.*, 2005; Brusa *et al.*, 2013; Seeman, 2015).

3.1.2 EXPLICATION DES EFFETS COGNITIFS ET COMPORTEMENTAUX DE LA DOPATHÉRAPIE

- **Surdosage dopaminergique**

L'hypothèse du surdosage dopaminergique (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Macdonald & Monchi, 2011; Vaillancourt *et al.*, 2013) vient du fait que la dégénérescence dopaminergique est hétérogène dans la maladie de Parkinson (*cf.* page 111). On rappelle en effet que le striatum ventral est peu affecté comparativement au striatum dorsal. Ainsi, si le traitement dopaminergique permet de « normaliser » l'activité des circuits moteurs et exécutifs dorsaux, il provoquerait la sur-stimulation des circuits limbiques ventraux. Cette dernière expliquerait la détérioration de la performance dans certaines tâches cognitives impliquant des fonctions limbiques et la survenue des effets secondaires comportementaux des traitements. Ainsi, la dopathérapie a un effet délétère sur différents processus d'apprentissage, notamment en vue d'une prise de décision (MacDonald *et al.*, 2013; MacDonald *et al.*, 2011; Miah *et al.*, 2012; Swainson *et al.*, 2000) et de prise de risque (Mimura, Oeda, & Kawamura, 2006; Molina *et al.*, 2000). Au contraire, elle améliorerait l'utilisation de stratégies exécutives notamment dans les situations conflictuelles (Macdonald & Monchi, 2011; Miah *et al.*, 2012). Toutefois, pour certains auteurs, cet effet de surdosage peut intervenir directement au niveau du cortex frontal via la sur-stimulation de la voie dopaminergique mesocorticale (Kehagia, Barker, & Robbins, 2010).

Cette hypothèse rejoint la notion plus générale selon laquelle l'effet de la dopamine cérébrale sur le comportement et la cognition suit une **courbe en U inversé**, un défaut et un excès de dopamine ayant tous deux un effet délétère (*e.g.* Vaillancourt *et al.*, 2013).

- **Addiction et perturbation de la sensibilisation à la récompense**

Les études d'imagerie portant sur les patients présentant des CIC mettent en évidence une sensibilisation du striatum ventral aux *stimuli* appétitifs (Evans *et al.*, 2006; O'Sullivan *et al.*, 2011). Ce type de résultat est compatible avec la modélisation des comportements addictifs (dont les CIC) comme dysfonctionnement des mécanismes de traitement de la récompense (Berridge, 2007; Robinson & Berridge, 2008). Toutefois, cela ne permet pas d'expliquer pourquoi les agonistes dopaminergiques sont plus susceptibles de produire certains CIC que la levodopa ni pourquoi certains patients ne développent pas de CIC.

Pour répondre à la première question, van Eimeren *et al.* (2009a) proposent que les agonistes dopaminergiques, en causant une augmentation continue de l'activité dopaminergique, réduisent la variation naturelle du taux de dopamine en fonction du résultat de l'action, d'où une baisse de sensibilité aux conséquences des actions. En effet, une action bénéfique est normalement associée à une augmentation du taux de dopamine alors qu'une action néfaste est associée à une diminution du taux de dopamine. A l'inverse, l'effet de la levodopa est phasique ; cette molécule ne perturberait donc pas la modulation du taux de dopamine suite à la réalisation d'une action.

Une autre explication est que les différents traitements dopaminergiques ont des affinités particulières avec les différents récepteurs dopaminergiques. Ainsi, certains agonistes se lient particulièrement aux récepteurs D3 surtout exprimés au niveau du système limbique (Sokoloff *et al.*, 1990) alors que l'affinité de la levodopa concerne plutôt les récepteurs D1/D2 (Ahlskog, 2011; Gerlach *et al.*, 2003). La stimulation des récepteurs D3 via les agonistes dopaminergiques serait ainsi encline à l'altération des performances cognitives et la survenue de CIC que la stimulation des récepteurs D1/D2 (Ahlskog, 2011; Brusa *et al.*, 2005; Brusa *et al.*, 2013; Seeman, 2015).

L'hétérogénéité interindividuelle concernant la survenue des CIC viendrait de facteurs de prédisposition génétique, et des traits de personnalité des patients, notamment de l'existence d'antécédents de conduites addictives (Averbeck *et al.*, 2014).

Ces différentes hypothèses ne sont cependant pas toujours bien étayées expérimentalement et la connaissance de la physiopathologie des CIC dans la maladie de Parkinson reste imparfaite.

3.2 LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

3.2.1 PRINCIPES ET EFFETS CLINIQUES GÉNÉRAUX

La SCP consiste en l'implantation d'électrodes qui génèrent des impulsions électriques continues à haute fréquence (autour de 130Hz). Dans la maladie de Parkinson, la cible la plus utilisée est le NST¹⁹.

¹⁹ Certaines équipes stimulent le *globus pallidus* (Follett *et al.*, 2010) et le noyau pédonculopontin a récemment été proposé comme une cible thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des troubles axiaux (*e.g.* Mazzone *et al.*, 2014).

La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (SCP-NST) est responsable d'une amélioration motrice estimée à environ 50-60% qui se maintient à cinq ans (Gervais-Bernard *et al.*, 2009; Herzog, *et al.*, 2003b; Krack *et al.*, 2003). Elle permet en outre la diminution drastique du traitement oral et donc les effets secondaires associés (Higuchi *et al.*, 2014; Limousin *et al.*, 1995; Vingerhoets *et al.*, 2002). Des effets bénéfiques ont également été retrouvés au niveau des fluctuations non motrices, des CIC, de la douleur, voire même certains troubles du système nerveux autonome (Herzog *et al.*, 2008; Lhommée *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2013; Ortega-Cubero *et al.*, 2013; Witjas *et al.*, 2007). Enfin, beaucoup d'études suggèrent que la SCP-NST n'a pas d'effet délétère à long terme sur le fonctionnement cognitif global, à l'exception d'une réduction de la fluence verbale (Halpern *et al.*, 2009; Heo *et al.*, 2008; Parsons *et al.*, 2006; Perozzo *et al.*, 2001; Witt *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2014; Zangaglia *et al.*, 2009).

A l'inverse, d'autres études tendent à montrer que la SCP-NST pourrait entraîner des effets secondaires tels que des troubles psychiques (hypomanie, apathie), une majoration des troubles axiaux, des troubles exécutifs impulsifs, et même augmenter le risque de démence (Castrियोto *et al.*, 2014; Daniels *et al.*, 2010; Drapier *et al.*, 2006; Herzog *et al.*, 2003a; Higuchi *et al.*, 2014; Jahanshahi *et al.*, 2014; H. Kim *et al.*, 2014; Witt *et al.*, 2008). Plusieurs facteurs semblent contribuer à expliquer la divergence de la littérature concernant l'effet de la SCP-NST.

3.2.2 FACTEURS EXPLICATIFS DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ DES RÉSULTATS CONCERNANT L'EFFET CLINIQUE DE LA SCP-NST

- **Statut clinique et démographique pré-opératoire**

Des études suggèrent l'effet de la SCP-NST dépend en partie **des caractéristiques cliniques et démographiques des patients en pré-opératoire**. Par exemple, la SCP-NST a un effet particulièrement délétère chez les patients âgés ou présentant des troubles cognitifs avant l'opération (Daniels *et al.*, 2010; H. Kim *et al.*, 2014; Witt *et al.*, 2011). Dans la même idée, la sévérité des dyskinésies préopératoires est un facteur prédictif de la survenue d'une apathie post-opératoire (Higuchi *et al.*, 2014). Enfin, la présence de comportements impulsifs avant l'opération pourrait favoriser le développement de comportements impulsifs après l'opération par un mécanisme d'hypersensibilisation (Demetriades, Rickards, & Cavanna, 2011; Smeding *et al.*, 2007).

- **Effets aigus vs. chroniques**

On distingue généralement les effets aigus qui surviennent dans les trois mois après la chirurgie et seraient en partie liés à un effet lésionnel et les effets chroniques. Ainsi, il n'est pas rare d'observer des états euphoriques caractérisés par une désinhibition et une hyperactivité ou plus rarement une hypomanie et des CIC en post-opératoire immédiat. Une diminution transitoire des capacités exécutives a aussi été rapportée (Castrियोto *et al.*, 2014; Funkiewiez *et al.*, 2003).

- **Évolution naturelle de la pathologie**

Certaines études longitudinales suggèrent que la survenue de troubles après SCP-NST ne dépend pas de la stimulation mais relève de **l'évolution naturelle de la pathologie**. Ainsi, le risque d'altération cognitive augmenterait avec la durée d'évolution de la maladie comme chez les patients non opérés (Fasano *et al.*, 2010; Merola *et al.*, 2014). De même, l'aggravation des symptômes axiaux à long terme viendrait du fait que ceux-ci sont résistants à la neurostimulation et s'accroissent naturellement dans les formes évoluées de la maladie (Fasano *et al.*, 2010).

- **Paramètre et localisation des électrodes de stimulation**

Des études de cas mais aussi de groupe tendent à montrer que **la trajectoire des électrodes et la localisation précise du contact de stimulation influence significativement l'expression de la symptomatologie motrice, cognitive et psycho-comportementale**. De même les paramètres de stimulation influencent significativement l'expression clinique. Par exemple, une localisation ventrale des électrodes et un voltage important favoriseraient l'apparition de symptômes maniaques (Chopra *et al.*, 2012; Ulla *et al.*, 2006; Welter *et al.*, 2014) et d'une impulsivité (Hershey *et al.*, 2008). La trajectoire de l'électrode gauche rendrait compte de la diminution de la fluence verbale (Le Goff *et al.*, 2014) et le passage des électrodes au niveau de la tête du noyau caudé aurait un effet délétère sur les capacités cognitives (Witt *et al.*, 2013). Enfin, la localisation plus antérieure du contact de stimulation –soit au niveau du territoire associatif du NST - est associée à une meilleure amélioration motrice (Welter *et al.*, 2014).

- **Traitements dopaminergiques**

La médication dopaminergique est significativement réduite après SCP-NST, ce qui constitue un facteur confondant majeur dans les études longitudinales cherchant à mesurer les effets de la neurostimulation. La diminution de la dopathérapie pourrait ainsi expliquer l'apparition d'une apathie (Thobois *et al.*, 2010), mais également la disparition des CIC et la réduction des fluctuations motrices et non motrices (Bandini *et al.*, 2007; Lhommée *et al.*, 2012; Witjas *et al.*, 2007). Inversement, dans certains cas, le maintien transitoire d'une dopathérapie importante après chirurgie pourrait expliquer la survenue de symptômes comportementaux hyperproductifs (Funkiewiez *et al.*, 2004; Smeding *et al.*, 2007).

- **Sensibilité des tâches cognitives**

Bien qu'il existe un relatif consensus sur le fait que la SCP-NST n'influence pas l'efficacité cognitive globale, un bon nombre d'études suggère que cette thérapeutique perturbe **le contrôle exécutif des réponses automatiques et peut donner lieu à un trouble de l'inhibition de réponse caractérisé par une impulsivité** (Frank, 2006; Frank *et al.*, 2007; Jahanshahi, 2013; Jahanshahi *et al.*, 2014). Il semble donc que l'effet de la SCP-NST dépende très directement de la fonction cognitive investiguée et de la sensibilité des tests utilisés.

- **Conséquences méthodologiques**

Nous notons que certains de ces facteurs explicatifs relèvent directement de la méthodologie expérimentale utilisée. En effet, bon nombre d'études utilisent un *design* longitudinal ne permettant pas d'évaluer l'effet de la SCP-NST *per se* en raison de facteurs confondants (évolution naturelle de la maladie, modification des traitements dopaminergiques). Bien que ces travaux aient un intérêt clinique indéniable, l'utilisation d'un design à mesures répétées au cours duquel les mêmes patients sont testés *on* et *off* stimulation apparaît donc préférable pour attester de l'effet direct de la SCP-NST.

3.2.3 EFFET PHYSIOLOGIQUE DE LA SCP-NST

- **Principales hypothèses explicatives**

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour rendre compte de l'effet de la SCP au sein du NST, des ganglions de la base, et plus largement du cortex cérébral.

En ce qui concerne l'effet de la SCP sur l'activité neuronale locale, trois théories principales existent, chacune étant appuyée par des données expérimentales. Une première hypothèse est que la SCP a un **effet inhibiteur** en réduisant le taux de décharge et les oscillations neuronales. La seconde est que la SCP a au contraire un **effet excitateur** sur les éléments neuronaux locaux. La troisième est que la SCP **interrompt la transmission neuronale et conduit à la dissociation entre l'information d'entrée et de sortie du NST** (*e.g.* Chiken & Nambu, 2014).

Ensuite, l'effet de la SCP pourrait **se propager via la modulation antidromique des axones afférents et pas seulement via la modulation orthodromique des axones efférents**. Elle pourrait ainsi moduler directement l'activité corticale via la voie hyperdirecte (Hanajima *et al.*, 2004; Kang & Lowery, 2014; Santaniello, *et al.*, 2012).

Enfin, la SCP-NST pourrait moduler spécifiquement le système de transmission dopaminergique mais cette hypothèse manque d'évidence expérimentale convaincante (Boertien *et al.*, 2011; Obeso *et al.*, 2011a).

- **Limites méthodologiques à l'étude des mécanismes d'action de la SCP-NST**

A l'heure actuelle, il n'existe toutefois pas de consensus quant aux mécanismes d'actions précis de la SCP-NST. Cette méconnaissance est largement due au fait que l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale est délicate en raison de la stimulation électrique. Les examens en IRMf sont possibles (Carmichael *et al.*, 2007) mais contre-indiqués pour des raisons de sécurité liées à la susceptibilité magnétique des électrodes. Les études en tomographie par émission de positons sont possibles mais la résolution temporelle de l'outil est très mauvaise. Enfin, les signaux EEG sont bruités par des artefacts de très large amplitude induits par la SCP.

Les thérapeutiques efficaces pour la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson sont la dopathérapie et la SCP-NST. Elles sont néanmoins à l'origine d'effets secondaires (moteurs, cognitifs et psycho-comportementaux) qui peuvent être particulièrement invalidants. La connaissance de la physiopathologie et des effets thérapeutiques est limitée par des problèmes méthodologiques notamment liés aux outils de mesure du comportement et à l'enregistrement de l'activité cérébrale.

En résumé :

- La présentation de la maladie de Parkinson réalisée tout au long de ce chapitre conduit à suggérer que cette pathologie se caractérise par un dysfonctionnement général du contrôle de l'action.
- D'un côté, le processus physiopathologique de la maladie semble responsable de l'apparition de symptômes hypo-productifs (apathie, akinésie, *freezing*). Ces derniers sont fréquemment associés à la présence de troubles exécutifs, ce qui plaide en faveur d'un processus physiopathologique commun. D'un autre côté, les traitements dopaminergiques et la SCP-NST semblent faciliter la production de comportements et pourraient donner lieu à effets secondaires hyper-productifs (impulsivité). Ces observations sont compatibles avec l'idée d'un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans la maladie de Parkinson. Plus précisément, nous formulons l'hypothèse selon laquelle la maladie de Parkinson est caractérisée par un excès de contrôle proactif et que ce dernier est peut être anormalement levé suite à l'introduction des traitements (dopathérapie, SCP).

CHAPITRE 2 – DYSFONCTIONNEMENT DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DANS LA MALADIE DE PARKINSON (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°2)

Ce chapitre a pour objet la mise à l'épreuve expérimentale de l'hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif non sélectif qui serait à l'origine des comportements hypo-productifs typiques de la maladie de Parkinson et de l'apparition de comportements hyper-productifs suite à l'instauration des traitements que sont la dopathérapie et la SCP-NST (**Figure 35**). Les données présentées dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurotherapeutics* (Favre *et al.*, 2013).

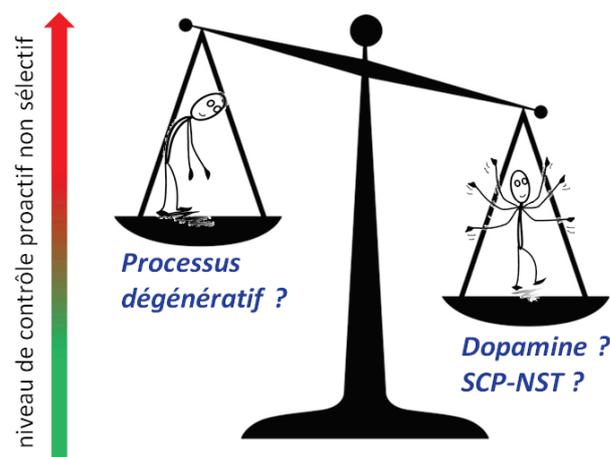


Figure 35 : Représentation schématique de l'hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson

1 LA DIFFICULTÉ À INITIER DES ACTIONS RELÈVE-T-ELLE D'UN TROUBLE EXÉCUTIF ?

La maladie de Parkinson se caractérise par un certain nombre de comportements hypo-productifs. On rappelle que le contrôle proactif non sélectif retarde la possibilité d'initier une réponse motrice dans le but précis d'éviter les réponses impulsives potentiellement erronées en accordant un temps supplémentaire substantiel à la délibération et à la préparation d'un mouvement volontaire et contrôlé de longue latence. Ce contrôle pourrait être levé suite à l'identification du *stimulus* d'intérêt ou de manière anticipée suite à l'apparition d'un indice prédictif de la survenue du *stimulus*. Ainsi, le contrôle inhibiteur proactif ne permet pas seulement d'empêcher le déclenchement

inapproprié d'une action ; il contribue directement à la latence d'initiation des mouvements. Or, le retard à l'initiation des mouvements (akinésie²⁰) est un symptôme cardinal de la maladie de Parkinson. Bien que traditionnellement considérée comme d'origine motrice, un faisceau d'arguments conduit à suggérer que ce symptôme aurait plutôt une origine exécutive.

- **Arguments en faveur d'un trouble exécutif à l'origine des comportements hypo-productifs**

D'abord, des études psychophysiques du ralentissement des patients dans des tâches simples ont réfuté l'idée d'une origine purement motrice de l'akinésie (Ballanger *et al.*, 2007; Jordan, Sagar, & Cooper, 1992). D'ailleurs, nous avons vu que le dysfonctionnement des boucles sous-cortico-frontales motrices décrit par le classique modèle du *firing rate* ne permet pas d'expliquer la survenue de l'ensemble des symptômes de la maladie de Parkinson. Ensuite, l'akinésie et l'apathie s'associent souvent à la perturbation des capacités exécutives (*cf.* page 101), ce qui est compatible avec une origine exécutive commune.

L'existence de troubles exécutifs liés à la production d'action dans la maladie de Parkinson est largement rapportée dans la littérature (*cf.* page 93). Toutefois, la nature des déficits varie en fonction des études. Certaines données permettent d'évoquer un défaut de production d'actions (Amador *et al.*, 2006; Bouquet, Bonnaud, & Gil, 2003; Cohen *et al.*, 2014; Kehagia *et al.*, 2009; Wylie *et al.*, 2009). D'autres travaux sont plutôt en faveur d'une facilitation excessive et d'une surproduction de réponses (Falkenstein *et al.*, 2006; Gauggel, Rieger, & Feghoff, 2004; van Wouwe *et al.*, 2014). Enfin, certaines études retrouvent simultanément les deux types de déficit (Obeso *et al.*, 2011c). Une part de ces divergences est probablement due à des facteurs explicatifs méthodologiques connus pour influencer l'efficacité exécutive dans la maladie de Parkinson comme le statut dopaminergique ou la durée d'évolution de la maladie (*cf.* page 107). Toutefois, ces divergences apparaissent également compatibles avec l'idée d'une difficulté à moduler l'implémentation d'un contrôle adéquat de l'action en fonction du contexte (Marzinzik *et al.*, 2014), et donc une vraisemblable perturbation du contrôle inhibiteur proactif non sélectif de l'action.

- **Arguments en faveur d'une perturbation des substrats cérébraux du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action**

Les dysfonctionnements reconnus de l'activité cérébrale lors de la production d'action dans la maladie de Parkinson concernent un réseau qui recouvre les substrats neuroanatomiques du contrôle inhibiteur proactif non sélectif (*cf.* page 64).

²⁰ Nous définissons l'akinésie au sens restreint du terme, c'est-à-dire en tant que retard à l'initiation de l'action. Il semble correspondre au phénomène d'apathie motrice défini par d'autres auteurs (Sinha, Manohar, & Husain, 2013).

Au repos (état exécutif par défaut selon le modèle proactif non sélectif), l'activité cérébrale du cortex frontal médian est accrue (Payoux *et al.*, 2004) et la puissance des oscillations corticales *alpha* (Stoffers *et al.*, 2008) et *beta* (Pollok *et al.*, 2012) est augmentée dans la maladie de Parkinson.

L'activité cérébrale de repos a en outre été associée à l'apathie (Skidmore *et al.*, 2013), au *freezing* à la marche (Tessitore *et al.*, 2012), à l'akinésie (Zhang *et al.*, 2015) et au ralentissement de la vitesse de traitement (Disbrow *et al.*, 2014) des patients parkinsoniens. De même, l'hyper-synchronisation des oscillations *beta* sous-corticales co-varie avec les comportements hypo-productifs (Gatev, Darbin, & Wichmann, 2006; A. Kühn *et al.*, 2004; 2009). Inversement, les régions corticales motrices sont hypoactivées et génèrent des oscillations *beta* faibles (Heinrichs-Graham *et al.*, 2014).

Lors de l'engagement dans une tâche exécutive, la désactivation du *precuneus* est réduite suite à l'apparition du *stimulus* (van Eimeren *et al.*, 2009b). De même, la production d'une action auto-initiée semble associée à des anomalies d'activation du CCA, de l'AMS et de la pré-AMS par rapport aux contrôles (Eckert *et al.*, 2006; Jahanshahi *et al.*, 1995; Playford *et al.*, 1992)²¹.

Les données expérimentales semblent donc converger vers l'idée d'une sollicitation excessive des substrats cérébraux du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action chez les patients parkinsoniens, laissant supposer une implémentation anormale de cette fonction.

1.1 CONTRAINTES MÉTHODOLOGIQUES

Nous appliquons les principes méthodologiques énoncés plus haut (*cf.* page 62) afin d'objectiver l'efficacité des mécanismes inhibiteurs proactifs non sélectifs dans la maladie de Parkinson. Toutefois, au lieu d'utiliser une tâche de restriction d'action classique comme la tâche de Go-NoGo, nous utilisons une tâche de détection de cible adaptée du paradigme d'alerte de Poser (1980). Cette tâche a été utilisée à plusieurs reprises dans la littérature pour sonder le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action (Boulinguez *et al.*, 2009; Boulinguez *et al.*, 2008; Criaud *et al.*, 2012; Jaffard *et al.*, 2007; 2008). Elle a en outre l'avantage d'appréhender à la fois les mécanismes toniques et la dynamique de la levée du contrôle proactif avant production d'une réponse. La **Figure 36** reprend en détail ces adaptations méthodologiques. Elle permet de faire le lien entre les différentes conditions expérimentales utilisées, les mécanismes proactifs sous-jacents, et les indices comportementaux classiquement observés lors de la réalisation de cette tâche dans la population contrôle.

²¹ L'hypoactivation et l'hyperactivation des aires frontales médiales sont toutes deux retrouvées dans la maladie de Parkinson. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer cette hétérogénéité on retrouve la variabilité des paradigmes expérimentaux, la diversité des patients inclus (des phénomènes de compensation pourraient être observés en début de maladie et s'estomper ensuite) ou encore la spécificité des différentes zones médiales (Eckert *et al.*, 2006). Dans tous les cas, la littérature s'accorde sur le fait qu'un dysfonctionnement de ces zones cérébrales lors de la production d'une action est caractéristique de la maladie de Parkinson.

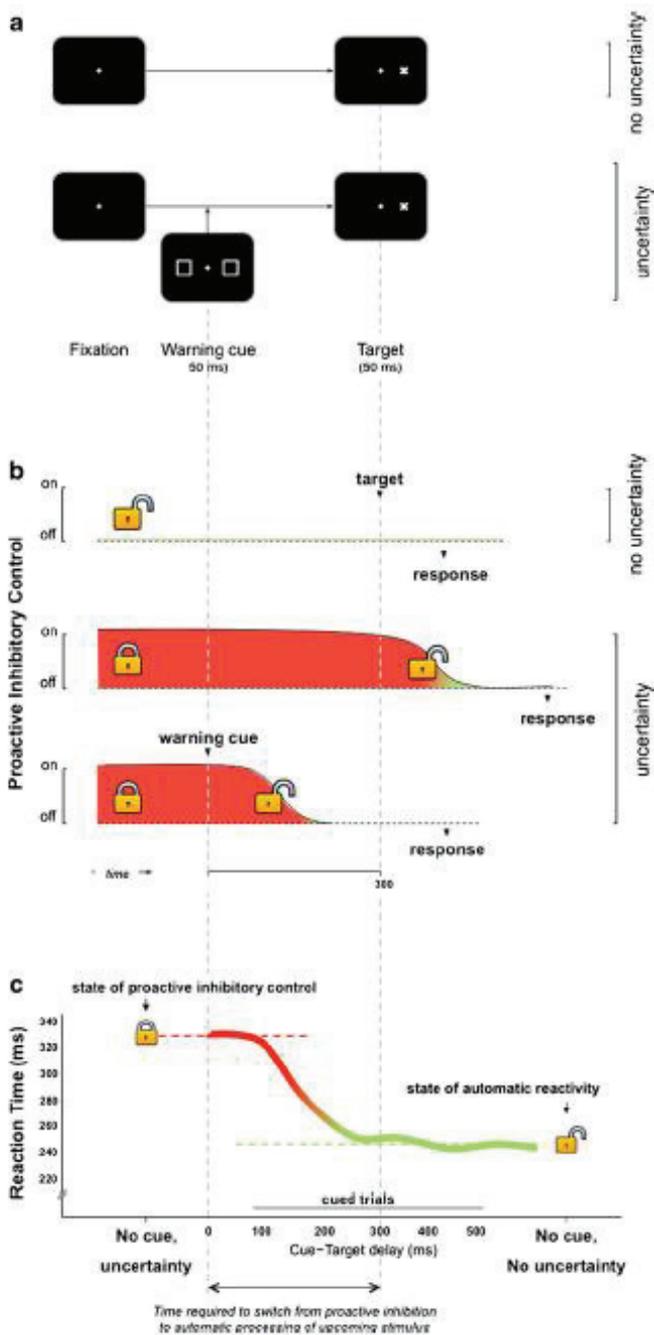


Figure 36 : Mise en évidence des mécanismes inhibiteurs proactifs non sélectifs par l'analyse des données comportementales obtenues dans une tâche de détection de cible. A) Procédure expérimentale. Dans la condition sans incertitude, tout *stimulus* correspond à une cible. Dans la condition avec incertitude, la moitié des essais est constituée d'un signal avertisseur indiquant l'apparition prochaine de la cible. B) Dynamique du contrôle proactif chez les sujets sains. En l'absence d'incertitude à propos du *stimulus* à venir (condition dans laquelle seules des cibles sont présentées), le contrôle proactif n'est pas requis. Les réponses peuvent être déclenchées automatiquement suite à l'apparition du *stimulus*. Par contre, en cas d'incertitude par rapport au *stimulus* à venir (indice ou cible ?), un contrôle proactif tonique est requis pour empêcher les réponses automatiques potentiellement inappropriées. Le contrôle n'est levé qu'après l'identification du *stimulus* (cible ou indice prédictif de la cible). C) Marqueurs comportementaux du contrôle proactif. En cas d'incertitude, les réponses automatiques sont refreînées et les *stimuli* doivent être identifiés avant l'initiation du mouvement. De fait, les essais sans indices donnent lieu à des temps de réponse particulièrement longs en condition d'incertitude par rapport à la condition de certitude. Si l'indice est présenté suffisamment à l'avance (environ 300 ms), le contrôle proactif est déjà levé lors de la présentation de la cible, ce qui explique la survenue de temps de réponse courts. Le temps nécessaire pour passer d'un mode de contrôle proactif à un mode de réactivité automatique peut être estimé en observant la dynamique des temps de réponse dans les essais indicés. *Illustration adaptée de Criaud et al. (2012) et Jaffard et al. (2007).*

✦ Hypothèse et Prédications :

○ Si le ralentissement à l'initiation de l'action observé dans la maladie de Parkinson dépend effectivement d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif non sélectif, alors la performance comportementale des patients sera différemment dégradée selon les contraintes de contrôle imposées par la tâche.

○ Au contraire, si le ralentissement à l'initiation de l'action observé dans la maladie de Parkinson est purement moteur, alors la performance comportementale des patients sera dégradée de la même façon pour toutes les conditions expérimentales, indépendamment des contraintes de contrôle imposées par la tâche.

1.2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

• Participants

Quatorze participants présentant une maladie de Parkinson (*PD* : 9 hommes, 5 femmes ; âge moyen \pm erreur type : $57,4 \pm 2,3$ ans) sont comparés à quatorze participants contrôles appariés en âge (*CTRL* : 7 hommes, 7 femmes ; $57,4 \pm 1,7$ ans). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7: Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par dopathérapie qui réalisent la tâche de détection de cible

	Sex	Age years	DD years	UPDRS III Score		Dopaminergic medication mg/day	LED mg/day	Predominant Symptoms
				ON	OFF			
1	F	63	7	4	22	L: 350; E: 1000; Pr: 0.75	482.5	Rigidity, Freezing, Dyskinesia, Postural Instability
2	F	67	11	13	32	L: 850; E: 200; Ro: 6	994.5	Freezing, Dyskinesia
3	M	60	6	-	29	L: 500; E: 1200; Pr: 3	907	Akinesia/Bradykinesia, Tremor, Freezing
4	M	60	7	12	38	L: 1050; Ro: 16; Ap: 4	1,558.5	Dyskinesia, Postural Instability
5	M	47	6	6	14	L: 750; Pi: 60	810	Rigidity, Akinesia/Bradykinesia
6	M	61	8	5	25	L: 900; Pi: 150; Am: 200	1,100	Akinesia/Bradykinesia
7	M	65	14	9	39	L: 1300; Am: 100	1,375	Rigidity
8	M	58	8	3	22	L: 1050; Pr: 2.1	1,647	Akinesia/Bradykinesia
9	M	46	5	22	42	L: 1000; Am: 300; Ra: 1	1,400	Tremor
10	F	54	10	2	16	L: 750; Ro: 10; Am: 100	1,223	Tremor, Dyskinesia, Freezing
11	M	61	9	18	39	L: 850; Ro: 20; Am: 100; Ap: 5; Ra: 1	1,640	Akinesia/Bradykinesia, Dyskinesia
12	F	37	8	9	37	L: 700; E: 1750	1,081	Akinesia/Bradykinesia, Tremor
13	M	59	6	6	39	L: 700; Ro: 4	1,181	Akinesia/Bradykinesia, freezing
14	F	65	15	9	26	L: 575; Ro: 12; Am: 200	1,146.75	Freezing, Dyskinesia
Mean		57.4	8.6	9.1	30.0		1,181.9	
(SE)		(2.3)	(0.8)	(1.6)	(2.5)		(88.0)	

F = Female; M = Male; DD = Disease Duration; L = Levodopa; E = Entacapone; Pr = Salt of pramipexole; Ro = Ropinirole; Ap = Apomorphine ; Pi = Piribedil; Am = Amantatine; Ra = Rasagiline; LED = Levodopa Equivalent Dose (Tomlison *et al.*, 2010); SE = standard error; Of note: some data of the UPDRS III cannot be fulfilled due to technical problem.

Les patients ne présentent pas de pathologie associée, pas de tremblement majeur et ne sont pas déments. Ils sont testés en l'absence de toute médication antiparkinsonienne (arrêt des traitements 12 heures avant la réalisation de la tâche). Les participants contrôles n'ont aucun antécédent neurologique ou psychiatrique. Tous les participants sont droitiers et présentent une acuité visuelle normale ou corrigée. Le consentement des patients est obtenu en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud-Est IV, No. CPP 11/025).

- **Tâche de détection de cible**

La tâche expérimentale (**Figure 36**) correspond à une tâche de temps de réaction visuel simple. Les *stimuli* sont projetés sur un écran placé à 50 cm des yeux des participants. Ces derniers doivent répondre en pressant un bouton avec l'index droit. La projection des *stimuli* et l'acquisition des données sont réalisées sur Presentation 14.8TM.

Alors qu'ils fixent un point central (une croix blanche d' 1.2° d'angle visuel au centre de l'écran), les participants doivent réagir le plus rapidement possible à l'apparition d'une cible visuelle qui peut être ou ne pas être précédée d'un signal avertisseur neutre (les essais sont respectivement nommés *Cue-Target* et *No-Cue*). L'indice neutre est composé de deux carrés blancs ($1,37^\circ$ d'angle visuel) localisés de part et d'autre du point de fixation central (10° à droite et 10° à gauche) et est présenté pendant 50 ms. La cible est un « X » blanc ($0,57^\circ$ d'angle visuel) localisée à droite ou à gauche du point de fixation central (10°) et est présentée pendant 50 ms. La cible se trouve donc au même endroit que l'un des deux carrés qui forment le signal avertisseur. Après la présentation de la cible, un délai de 2000 ms est introduit avant le début de l'essai suivant. La présentation de l'indice (lorsqu'il est présent) se fait après un délai variant de 1100 à 1600 ms. Dans les essais *Cue-Target*, le *stimulus onset asynchrony* est manipulé de manière à ce que le délai entre l'indice et la cible varie de manière aléatoire entre trois conditions : 150, 350 et 550 ms (ces conditions sont respectivement nommées *CTOA-150*, *CTOA-350*, et *CTOA-550*).

Deux blocs d'essais sont réalisés. Un bloc mixte dans lequel les essais peuvent être aléatoirement avec ou sans indices (condition *MIXED*) et un bloc simple dans lequel seuls les essais sans indice sont présentés (condition *PURE*). Les participants doivent essayer de réaliser moins de 10% d'erreurs. Quand ils pressent le boutons avant l'occurrence de la cible (fausse alarme), trop rapidement (TR anormalement courts : $TR < 150$ ms), ou trop longtemps après son occurrence (omission : $TR > 1000$ ms), l'essai est immédiatement interrompu et un message d'erreur est affiché au centre de l'écran.

Les participants réalisent d'abord une session d'apprentissage comprenant un bloc de 120 essais *No-Cue* dans la condition *PURE* puis un bloc de 20 essais *No-Cue* et 20 essais *Cue-Target* dans la condition *MIXED*. La session expérimentale à proprement parler est constituée de deux blocs constitués de 100 essais pour la condition *PURE* et 246 essais pour la condition *MIXED*. L'ordre d'apparition de ces conditions est contrebalancé entre les participants suivant un design en carré latin.

1.3 ANALYSES STATISTIQUES

D'abord, des tests t de Student pour échantillons non appariés sont réalisés pour vérifier la similarité des deux groupes de participants.

Ensuite, une analyse de la variance (*ANOVA*) à plan mixte est réalisée sur les TR moyens (après exclusion des TR qui dépassent trois déviations standard du TR moyen de chaque condition).

Elle permet de tester les effets de la pathologie (patients non traités vs. contrôles) et du type d'essais (*No-Cue* dans la condition *MIXED* vs. *No-Cue* dans la condition *PURE* vs. *CTOA-150*, *CTOA-350* et *CTOA-550*). Des comparaisons post-hoc avec le test de Newman-Keuls sont réalisées lorsque cela est nécessaire. Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité est fixé à 0,05.

Enfin, une *ANOVA* à plan mixte est réalisée sur les taux d'erreurs après une transformation ArcSinus. Les fausses alarmes et les TR anormalement courts sont au préalable regroupés, ils constituent les erreurs d'anticipation. Les omissions sont considérées séparément. Elle permet de tester les effets de la pathologie et du type d'essais sachant que seulement trois types sont retenus (*No-Cue* dans la condition *MIXED* vs. *No-Cue* dans la condition *PURE* vs. *Cue-Target* dans la condition *MIXED*).

1.4 RÉSULTATS

- **Données démographiques**

Les deux groupes de participants sont appariés en âge (CTRL : $57,4 \pm 1,7$ vs. PD : $57,4 \pm 2,3$ ans, $p > 0,21$).

- **Erreurs**

Le pourcentage d'anticipations est plus faible dans les essais sans indices que dans les essais avec indices [*No-Cue MIXED* : $0,2 \pm 0,1$ vs. *No-Cue PURE* : $0,5 \pm 0,2$ vs. *Cue-Target* : $7,0 \pm 1,2$ % ; $F(2, 52) = 42,25$, $p < 0,001$]. Les patients parkinsoniens sans médication réalisent plus d'erreurs d'anticipations que les contrôles [PD : $3,3 \pm 1,6$ vs. CTRL : $1,8 \pm 0,9$ %, $F(1, 26) = 5,15$, $p < 0,05$]. L'interaction entre les deux facteurs n'est pas significative ($p = 0,90$).

Inversement, le pourcentage d'omissions est plus important dans les essais sans indices que dans les essais avec indices [*No-Cue MIXED* : $2,6 \pm 1,4$ vs. *No-Cue PURE* : $1,2 \pm 0,5$ vs. *Cue-Target* : $1,1 \pm 0,7$ % ; $F(2, 52) = 3,64$, $p < 0,05$]. Les patients réalisent également plus d'omissions que les contrôles [PD : $3,1 \pm 1,8$ vs. CTRL : $0,2 \pm 0,2$ % ; $F(1, 26) = 7,64$, $p < 0,01$]. L'interaction entre les deux facteurs n'est pas significative ($p = 0,16$).

- **Temps de réponse**

Une interaction entre le groupe et le type d'essais est observée [$F(4, 104) = 2,75$, $p < 0,05$].

Chez les contrôles, le pattern des TR est le même que celui observé dans les publications précédentes (Criaud *et al.*, 2012; Jaffard *et al.*, 2007). Un intervalle court entre l'indice et la cible (*CTOA-150*) n'apporte aucun bénéfice sur les TR par rapport aux essais sans indice dans la condition *MIXED* ($p = 0,78$). Par contre, lorsque l'intervalle est long, les TR sont plus courts pour les essais indicés par rapport aux essais sans indice dans la condition *MIXED* (*CTOA-350* : $328,8 \pm 9,8$ vs. *CTOA-550* : $308,3 \pm 9,4$ vs. *No-Cue MIXED* : $404,2 \pm 9,5$ ms, $p < 0,001$). Toutefois, les TR pour la condition avec l'intervalle indice-cible le plus long sont similaires aux TR sans indice dans la condition *PURE* (*No-Cue PURE* : $313,2 \pm 8,5$ ms, $p > 0,24$).

Les patients non traités ne se différencient pas des contrôles pour les essais indicés (*CTOA-150* : $417,5 \pm 15,1$; *CTOA-350* : $357,6 \pm 18,3$; *CTOA-550* : $329,7 \pm 15,7$ ms, $p > 0,35$). Leurs TR sont plus importants que ceux des contrôles pour les essais sans indice, quel que soit le bloc (*PURE* : $382,3 \pm 26,8$; *MIXED* : $453,9 \pm 14,1$, $p < 0,05$). Il est intéressant d'observer que, chez les patients parkinsoniens, les TR sont plus longs pour les essais sans indice dans le bloc *PURE* que dans la condition *CTOA-550* ($p < 0,001$) et tendent à être plus lents pour la condition *CTOA-350* ($p = 0,06$; **Figure 37**).

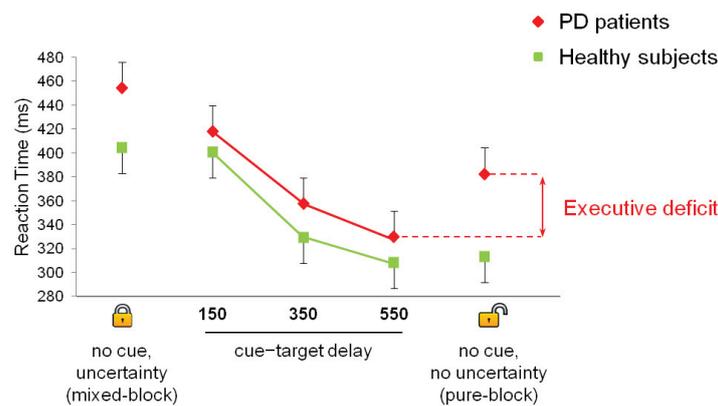


Figure 37 : Effet de la maladie de Parkinson sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible. Les barres d'erreur correspondent aux erreurs types. NB : les patients sont testés en l'absence de leur traitement antiparkinsonien habituel.

1.5 DISCUSSION : L'AKINÉSIE, UN SYMPTÔME DE DÉ-AUTOMATISATION

Les données expérimentales que nous rapportons valident l'hypothèse selon laquelle **une part de la lenteur des patients parkinsoniens est causée par un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.**

En l'absence de traitement, les patients commettent plus d'erreurs et obtiennent des TR plus lents que les contrôles, ce qui est compatible avec un trouble général de l'initiation des mouvements. Toutefois, en fonction des conditions expérimentales, les difficultés des patients ne sont pas uniformes. Leurs TR sont en effet similaires à ceux des contrôles lorsqu'un indice les informe de l'occurrence prochaine de la cible. Ils parviennent donc à prendre avantage de la présentation d'indices externes pour améliorer leur performance. Ce résultat est conforme aux données publiées

dans la littérature (Adam, Scholtissen, & Marí-Beffa, 2012; Jahanshahi, Brown, & Marsden, 1992a, 1993; Jordan *et al.*, 1992).

Par contre, les patients sont anormalement lents en l'absence d'indice externe. Leur performance dans la condition sans incertitude est particulièrement intéressante. Dans cette condition, seules des cibles sont présentées. Cette condition de contrôle, quasiment jamais utilisée dans les études chez les sujets sains et dans les travaux cliniques, a été mise en œuvre ici précisément pour sonder le niveau élémentaire de réactivité sensorimotrice automatique. Les patients présentant une maladie de Parkinson sont particulièrement lents dans cette condition, alors même qu'elle est censée générer les TR les plus courts de toutes nos conditions expérimentales (**Figure 37**). Cette observation suggère que **les patients ont des difficultés à ne pas implémenter le contrôle inhibiteur proactif dans un contexte qui invite à réagir de manière automatique aux événements**. Cette interprétation rappelle les travaux de la littérature suggérant que la maladie de Parkinson perturbe la génération de mouvements auto-initiés alors qu'elle préserve la réalisation de mouvements déclenchés par des événements externes (Grande *et al.*, 2006; Jahanshahi *et al.*, 1995). Elle est également compatible avec l'idée selon laquelle les patients parkinsoniens sont particulièrement ralentis dans les situations expérimentales simples de production d'une action unique par rapport aux situations expérimentales impliquant la sélection d'action (Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998; Jahanshahi *et al.*, 1993). En d'autres termes, l'akinésie serait un symptôme exécutif de dé-automatisation de l'action (Koerts, Leenders, & Brouwer, 2009).

2 LA DIFFICULTÉ À INITIER DES ACTIONS RELÈVE-T-ELLE D'UN TROUBLE DOPAMINERGIQUE ?

Il a été montré chez l'animal que la dénervation dopaminergique striatale provoquée expérimentalement altère l'initiation d'action (Carli, Evenden, & Robbins, 1985). Cela constitue un argument fort en faveur de l'origine dopaminergique du dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Toutefois, les données concernant le patient parkinsonien sont plus contradictoires. Ainsi, les phénomènes de *freezing* sont peu sensibles à la dopathérapie (*cf.* pages **102, 116**). Surtout, une série de travaux ne retrouve pas ou peu d'effet de la levodopa sur les TR dans une tâche de détection de cible (Jahanshahi, Brown, & Marsden, 1992b; Jordan *et al.*, 1992; Schubert *et al.*, 2002). Plus généralement, l'effet de la dopathérapie sur les fonctions exécutives est extrêmement variable (*cf.* page **117**). L'impact d'un tel traitement sur les capacités de contrôle proactif des patients parkinsonien doit donc être évalué.

✘ **Hypothèse et Prédiction :**

○ Si le dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action est bien lié à la dénervation dopaminergique, alors l'administration de traitement dopaminergique chez les patients parkinsoniens devrait réduire spécifiquement l'allongement anormal des TR dans la condition expérimentale qui permet une réaction automatique aux *stimuli*.

2.1 MATÉRIEL ET MÉTHODE

• **Participants**

Quatorze participants présentant une maladie de Parkinson (9 hommes, 5 femmes ; âge moyen \pm erreur standard : 57,4 \pm 2,3 ans) sont inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le **Tableau 7**. Ils sont tous droitiers, présentent une acuité visuelle normale ou corrigée, ne souffrent pas de pathologie associée, n'ont pas de tremblement majeur et ne sont pas déments. Ils sont testés à deux reprises au cours de deux matinées consécutives : après 12h d'arrêt des traitements dopaminergiques (*OFF-MED*) et avec leur traitement dopaminergique habituel (*ON-MED*). L'ordre de passation est contrebalancé entre les participants.

L'effet du traitement dopaminergique est évalué par l'évolution du score moteur obtenu à l'échelle *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* dans les conditions *ON-MED* et *OFF-MED*. Le gain dû au traitement est supérieur à 30% pour chacun des patients, ce qui permet d'attester de son efficacité.

Le consentement des patients est obtenu en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud (Est IV, No. CPP 11/025).

• **Tâche de détection de cible**

La tâche expérimentale est décrite page **128** et dans la **Figure 36**.

2.2 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques sont semblables à celles décrites ci-dessus (*cf.* page **129**), à l'exception des deux éléments suivants : 1) nous réalisons un test t de Student pour échantillons appariés pour estimer l'effet des traitements dopaminergiques ; 2) nous réalisons des *ANOVA* à mesures répétées pour tester l'effet du traitement dopaminergique (*OFF-MED* vs. *ON-MED*) et des conditions expérimentales.

2.3 RÉSULTATS

• Données cliniques

Le traitement dopaminergique améliore le score moteur de l'UPDRS de 71.1% en moyenne [$t(11) = 10,50, p < 0,001$].

• Erreurs

Le pourcentage d'anticipations est plus important pour les essais avec indice que pour les essais sans indices [*No-Cue MIXED* : $0,4 \pm 0,2$ vs. *No-Cue PURE* : $1,1 \pm 0,4$ vs. *Cue-Target* : $9,3 \pm 2,3$ % ; $F(2, 26) = 25,33, p < 0,001$]. Il n'y a pas d'effet du traitement dopaminergique et pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,31$).

Inversement, le pourcentage d'omissions est plus important pour les essais sans indice que pour les essais avec indice [*No-Cue MIXED* : $4,5 \pm 2,5$ vs. *No-Cue PURE* : $3,0 \pm 2,1$ vs. *Cue-Target* : $1,8 \pm 1,2$ % ; $F(2, 26) = 16,06, p < 0,05$]. Il n'y a pas d'effet du traitement dopaminergique et pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,43$).

• Temps de réponse

L'effet du type d'essai est significatif [$F(4, 52) = 30,87, p < 0,001$]. Le pattern est identique que celui décrit précédemment pour les patients parkinsoniens (cf. page 129 ; *No-Cue MIXED* : $440,9 \pm 14,9$ vs. *CTOA-150* : $403,7 \pm 13,3$ vs. *CTOA-350* : $341,5 \pm 16,5$ vs. *CTOA-550* : $316,6 \pm 13,5$ vs. *No-Cue PURE* : $362,8 \pm 24,1$ ms, valeurs p d'intérêt $< 0,01$). De plus, les patients sont globalement plus rapides lorsqu'ils reçoivent leur traitement dopaminergique habituel [*OFF-MED* : $388,2 \pm 21,5$ vs. *ON-MED* : $358,0 \pm 18,7$ ms; $F(1,13) = 4,91, p < 0,05$]. Par contre, il n'y a pas d'interaction entre les deux facteurs ($p = 0,91$; **Figure 38**).

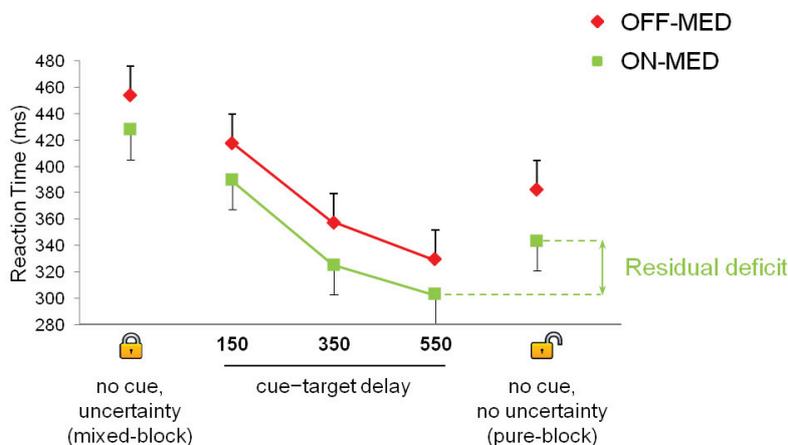


Figure 38 : Effet du traitement dopaminergique sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible. Les barres d'erreur correspondent aux erreurs types. *OFF-MED* = sans traitement dopaminergique ; *ON-MED* = avec traitement dopaminergique.

2.4 DISCUSSION : L'AKINÉSIE, UN SYMPTÔME NON DOPAMINERGIQUE

- **Le statut dopaminergique n'influence pas le contrôle inhibiteur proactif**

Le traitement dopaminergique diminue les TR des patients parkinsoniens de façon globale. **La lenteur des patients dépend donc en partie de la dégénérescence du système dopaminergique. Cependant, cette amélioration est identique pour toutes les conditions expérimentales. Elle ne reflète donc pas une modulation des processus de contrôle proactifs** puisque ceux-ci ne sont pas impliqués dans toutes les conditions (**Figure 36**). Ces résultats vont dans le sens des travaux qui ont testé l'effet la dopathérapie sur les mécanismes proactifs sélectifs et réactifs sélectifs du contrôle inhibiteur des actions (Obeso *et al.*, 2011b). De même, des études d'imagerie montrent que la dopathérapie module l'activité des réseaux moteurs mais pas celle des réseaux cognitifs impliqués dans les tâches exécutives (Jubault *et al.*, 2009; Mattay *et al.*, 2002).

- **À propos de la modulation de l'activité dopaminergique par la dopathérapie**

Dans notre étude, la participation du système dopaminergique aux fonctions cognitives est évaluée via l'administration du traitement habituel des patients. Par définition, ce traitement est propre à chaque patient, tant en termes de dosage que de molécule. Or, les traitements dopaminergiques ont des affinités spécifiques avec certains récepteurs. Cette hétérogénéité constitue une limitation importante dans nos résultats. En effet, des travaux réalisés chez l'animal suggèrent que le contrôle inhibiteur des réponses motrices est différemment modulé en fonction du type de récepteur dopaminergique stimulé (Eagle *et al.*, 2011). Il sera donc indispensable de réaliser des études complémentaires dissociant le rôle respectif des différentes molécules pour pouvoir affirmer qu'aucun système de neurotransmission dopaminergique n'est impliqué dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

Néanmoins, l'idée d'un dysfonctionnement non dopaminergique à l'origine du dysfonctionnement de ce contrôle (et de l'akinésie) est cohérente dans le sens où les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson sont souvent considérés comme non dopaminergiques (*cf.* page **111**).

- **Bases neurochimiques non dopaminergiques de l'akinésie**

L'analyse de la littérature permet de faire l'hypothèse d'un trouble d'origine cholinergique et/ou noradrénergique.

D'une part, la dénervation cholinergique serait responsable de symptômes axiaux akinétiques et des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson (*cf.* Müller & Bohnen, 2013). De plus, en dehors de ce contexte pathologique, il a été montré que l'augmentation de l'activité cholinergique améliore la latence des réponses dans une tâche de détection de cible en l'absence d'indice (Klinkenberg, Sambeth, & Blokland, 2011; Thiel & Fink, 2007). Ce bénéfice sur le TR dépendrait de la désactivation

d'un réseau impliquant le cortex frontal dorso médian, le *precuneus*, et le cortex cingulaire postérieur (Hahn *et al.*, 2007), c'est à dire des aires cérébrales impliquées dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

D'autre part, le *locus coeruleus* et plus largement le système noradrénergique modulerait l'activité exécutive (Arnsten, 1997; Bouret & Sara, 2005; Carli *et al.*, 1983; Chamberlain & Robbins, 2013; Robbins, 2005; Usher *et al.*, 1999) et l'activité au repos du cortex frontal médian (Minzenberg, Yoon, & Carter, 2011). Une récente étude menée en IRMf avec un paradigme expérimental de restriction d'action (tâche adaptée de Go-NoGo) confirme la participation du système noradrénergique au contrôle inhibiteur proactif non sélectif. Ils observent qu'un traitement pharmacologique par clonidine augmente l'activité du réseau fronto-pariétal médian sous tendant le contrôle proactif non sélectif (Ballanger *et al.*, 2014 ; Poisson-Lévy, 2014 ; **Figure 39**).

Chez les patients parkinsoniens, l'administration de clonidine augmente en particulier le taux d'omissions et l'activité du réseau inhibiteur proactif frontal médian dans les situations pour lesquelles les sujets sont censés laisser libre cours aux automatismes sensori-moteurs. **Considérées conjointement, ces données suggèrent fortement une origine noradrénergique de l'akinésie** (Ballanger *et al.*, 2014 ; Poisson-Lévy, 2014 ; **Figure 39**).

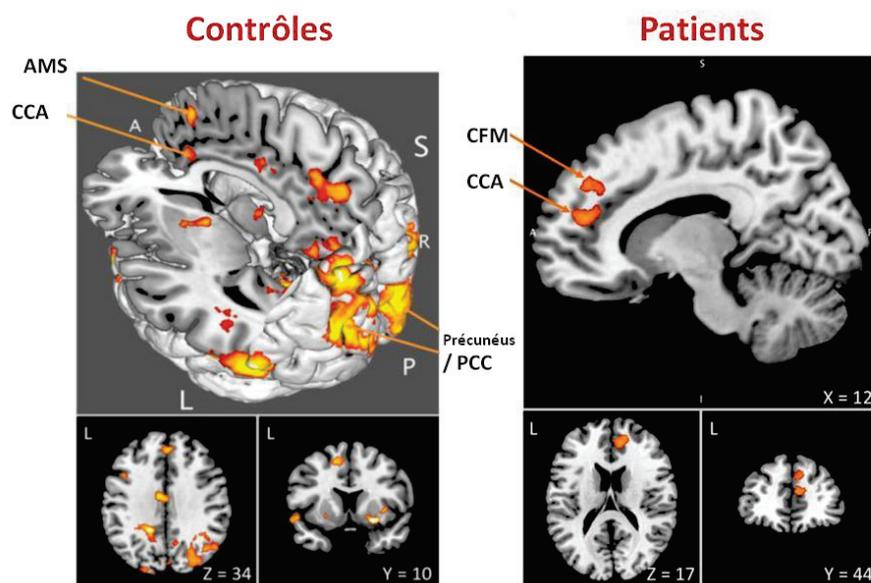


Figure 39 : Modulation de l'activité cérébrale sous tendant le contrôle proactif non sélectif par l'augmentation de l'activité noradrénergique dans la population contrôle (à gauche) et dans la maladie de Parkinson (à droite). Dans une tâche de Go-NoGo, le réseau cérébral impliqué dans le contrôle proactif non sélectif de la réponse est identifié via le contraste entre une condition d'incertitude quant au *stimulus* à venir (essais Go ou NoGo) et une condition de certitude (essais Go). Ce réseau proactif est estimé avant et après administration de clonidine. Le contraste présenté à gauche correspond aux aires significativement plus activées suite à l'administration de clonidine. Les patients parkinsoniens se caractérisent par une implémentation anormale du contrôle proactif dans la condition de certitude (essais Go). Le contraste présenté à droite correspond aux aires significativement plus activées suite à l'administration de clonidine dans la condition de certitude. *Illustrations tirées de Ballanger et al. (2014) et Poisson-Lévy (2014).*

3 LA DIFFICULTÉ À INITIER DES ACTIONS RELÈVE-T-ELLE DE L'ACTIVITÉ DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE ?

- **Modélisations du rôle exécutif de la SCP-NST**

On retrouve dans la littérature deux célèbres modèles qui rendent compte de l'effet de la SCP-NST sur le contrôle de l'action. D'une part, les travaux de Frank *et al.* (2006; 2007) suggèrent que la SCP-NST interrompt la fonction d'inhibition réactive non sélective sous-tendue par le NST (**Figure 16**). D'autre part, Isoda & Hikosaka (2008) suggèrent que la SCP-NST perturberait le passage d'une activité automatique à une activité contrôlée. Les deux modèles s'appuient sur le fait que le NST reçoit des afférences directes du CMS via la voie hyperdirecte qui a un mode d'action phasique. Ils n'envisagent donc pas un mode d'action proactif du NST.

Or, le NST est fonctionnellement connecté à un grand nombre de structures cérébrales (Lambert *et al.*, 2012), y compris les aires médiales fronto-pariétales qui sous-tendent le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Il constitue également un relai de la voie indirecte qui a un effet inhibiteur tonique. Le NST pourrait donc être impliqué dans d'autres mécanismes du contrôle de l'action.

- **Effet de la SCP-NST sur le contrôle inhibiteur**

Deux revues récentes de la littérature attestent de l'effet de la SCP-NST sur certains processus exécutifs (Jahanshahi, 2013; Jahanshahi *et al.*, 2014). Elles se basent sur les travaux qui comparent directement le comportement des patients opérés alors que la stimulation est en marche ou à l'arrêt, ce qui permet de s'affranchir des limites méthodologiques des études longitudinales. La SCP-NST ne semble pas influencer les comportements impulsifs liés à la prise de risque mais réduit la possibilité de supprimer une réponse motrice et perturbe la suppression de comportements automatiques. L'ensemble de ces données suggère donc que la SCP-NST module le contrôle inhibiteur réactif de l'action. Il existe toutefois quelques résultats inconsistants suggérant au contraire une amélioration de certaines fonctions d'inhibition réactive sélective.

Dans une étude en potentiels de champs locaux chez des patients parkinsoniens, Benis *et al.* (2014) montrent que le NST génère une activité oscillatoire *beta* importante durant le contrôle proactif sélectif des réponses. Ce résultat suggère la participation de cette structure cérébrale au contrôle proactif. Toutefois, Obeso *et al.* (2013) ne parviennent pas à mettre en évidence d'effet clair de la SCP-NST sur les capacités de contrôle proactif et sélectif du patient opéré.

En revanche, Ballanger *et al.* (2009b) montrent que l'impulsivité générée par la SCP-NST est associée à une diminution de l'activité du cortex frontal médian de la pré-AMS et du cortex cingulaire postérieur ; c'est-à-dire des aires impliquées dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Toutefois, la faible résolution temporelle de la technique utilisée ne permet pas d'affirmer que l'activité cérébrale mesurée est bien proactive. Le rôle de la SCP-NST sur le contrôle proactif des réponses reste donc une hypothèse peu étayée à ce jour.

L'ensemble des données rapportées ici suggère toutefois que la SCP-NST favoriserait la genèse de comportements impulsifs. On peut donc s'attendre à ce qu'elle réduise l'implémentation inappropriée du contrôle inhibiteur proactif.

Hypothèse et Prédications :

○ **Si le NST joue bien un rôle dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action, alors la SCP de ce noyau chez les patients parkinsoniens devrait réduire spécifiquement l'allongement anormal des TR dans la condition expérimentale qui permet une réaction automatique aux *stimuli*.**

3.1 MATÉRIEL ET MÉTHODE

• Participants

Onze participants présentant une maladie de Parkinson traitée par SCP-NST (5 hommes, 6 femmes ; âge moyen \pm erreur standard : 60.5 ± 1.7 ans) sont inclus dans l'étude. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le **Tableau 8**. Ils sont tous droitiers, présentent une acuité visuelle normale ou corrigée, ne souffrent pas de pathologie associée, n'ont pas de tremblement majeur et ne sont pas déments.

Les patients sont testés à deux reprises au cours de deux matinées consécutives : après 30 min d'arrêt de la stimulation (*OFF-DBS*) et avec les paramètres habituels de stimulation (*ON-DBS*). Dans les deux cas, le traitement dopaminergique habituel est maintenu. L'ordre de passation est contrebalancé entre les participants.

L'effet de la stimulation est évalué par l'évolution du score moteur obtenu à l'échelle *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* dans les conditions *ON-DBS* et *OFF-DBS*. Le gain dû au traitement est supérieur à 30% pour chacun des patients, ce qui permet d'attester de son efficacité.

Le consentement des patients est obtenu en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud (Est IV, No. CPP 11/025).

• Tâche de détection de cible

La tâche expérimentale est décrite au paragraphe **128** et dans la **Figure 36**.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par SCP-NST qui réalisent la tâche de détection de cible.

	Sex	Age years	DD years	UPDRS III Score		DM mg/day	LED mg/day	Stimulation Parameters		TSS months	Predominant Symptoms
				ON	OFF			LS plot/Hz/ μ s/V	RS plot/Hz/ μ s/V		
1	M	56	12	14	38	L: 500	475	2-/145/90/3.5	5-/145/60/3.5	3	Akinesia/Bradykinesia, Rigidity
2	F	68	17	3	20	Pr: 1.05	150	1-/160/60/2.8	7-/160/60/3.2	3	Tremor
3	F	62	30	-	30	L: 200; Pr: 2.1	500	2-/60/60/3.8	6-/60/60/3.8	12	Tremor, Postural instability
4	M	66	17	15	30	L: 200; Pr: 1.5	350	3-/130/60/3.5	6-/130/90/3.6	60	Akinesia/Bradykinesia
5	F	54	7	5	17	L: 150	150	2-/130/60/1.8	6-/130/60/2.3	3	Rigidity
6	M	59	19	15	35	L: 800	800	2-/70/60/4	6-/70/60/4	3	Tremor, Freezing
7	M	64	17	8	30	L: 300	300	2-/130/60/2.6	5-/130/60/3.1	3	Akinesia/Bradykinesia
8	F	63	17	4	28	L: 150	150	2-/145/60/2.7	7-/145/60/3.2	3	Tremor, Postural instability
9	F	62	10	8	24	L: 500	500	2-/130/60/2.6	6-/130/60/2.8	3	Rigidity, Postural instability
10	M	63	11	-	-	L: 800; Pr: 1.5	950	2-/145/90/2.6	6-/145/60/2.9	63	Akinesia/Bradykinesia
11	F	49	7	9	31	L: 175; Pr: 2.1; Am: 200	675	1-/130/60/2.4	5-/130/60/3.1	11	Akinesia/Bradykinesia, Postural instability
Mean (SE)		60.5 (1.7)	14.9 (2.0)	8.4 (1.4)	27.2 (1.7)		454.5 (81.5)			14.3 (6.4)	

F = Female; M = Male; DD = Disease Duration; DM = dopaminergic medication; L = Levodopa; Pr = Salt of pramipexole; Am = Amantatine; LED = Levodopa Equivalent Dose (Tomlinson *et al.*, 2010); LS = Left Side; RS = Right Side; TSS = Time Since Surgery; SE = standard error; Of note: some data of the UPDRS III cannot be fulfilled due to technical problem

3.2 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques sont semblables à celles décrites ci-dessus (*cf.* page 129), à l'exception des deux éléments suivants : 1) nous réalisons un test t de Student pour échantillons appariés pour estimer l'effet de la stimulation sur le score moteur à l'échelle UPDRS ; 2) nous réalisons des ANOVA à mesures répétées pour tester l'effet de la stimulation (OFF-DBS vs. ON-DBS) et des conditions expérimentales.

3.3 RÉSULTATS

- **Données cliniques**

La stimulation améliore le score moteur de l'UPDRS de 69.2% en moyenne [$t(7) = 12,64, p < 0,001$].

- Erreurs

Le pourcentage d'anticipations est plus important pour les essais avec indice que pour les essais sans indices [*No-Cue MIXED* : $0,4 \pm 0,2$ vs. *No-Cue PURE* : $1,5 \pm 0,5$ vs. *Cue-Target* : $4,5 \pm 0,7$ % ; $F(2, 20) = 30,76$, $p < 0,01$]. Il n'y a pas d'effet du traitement dopaminergique et pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,34$).

Inversement, le pourcentage d'omissions est plus important pour les essais sans indices que pour les essais avec indice [*No-Cue MIXED* : $8,6 \pm 3,1$ vs. *No-Cue PURE* : $2,5 \pm 1,0$ vs. *Cue-Target* : $3,2 \pm 1,8$ % ; $F(2, 20) = 8,35$, $p < 0,01$]. Il n'y a pas d'effet du traitement dopaminergique et pas d'interaction entre les deux facteurs ($p > 0,59$).

- Temps de réponse

Il existe une interaction significative entre l'effet de la stimulation et le type d'essais [$F(4,40) = 3,69$, $p < 0,01$]. Quand la SCP-NST est à l'arrêt, le pattern de TR est totalement similaire à celui décrit précédemment (cf. pages 129, 133 ; en l'absence de stimulation, *No-Cue MIXED* : $526,2 \pm 28,5$ vs. *CTOA-150* : $484,1 \pm 28,1$ vs. *CTOA-350* : $432 \pm 27,1$ vs. *CTOA-550* : $397,9 \pm 24,1$ vs. *No-Cue PURE* : $446,7 \pm 29,9$ ms, valeurs p d'intérêt $< 0,01$). La seule différence observée lorsque la SCP-NST est en marche concerne la diminution des TR pour les essais sans indice dans la condition dépourvue d'incertitude (en présence de la stimulation, *No-Cue PURE* : $406,8 \pm 21,5$ ms, $p < 0,001$). Ils sont alors identiques aux TR pour les essais indicés pour lesquels l'intervalle entre l'indice et la cible est long (en présence de la stimulation, *CTOA-550* : $407,7 \pm 22,6$ ms, $p = 0,98$; Figure 40).

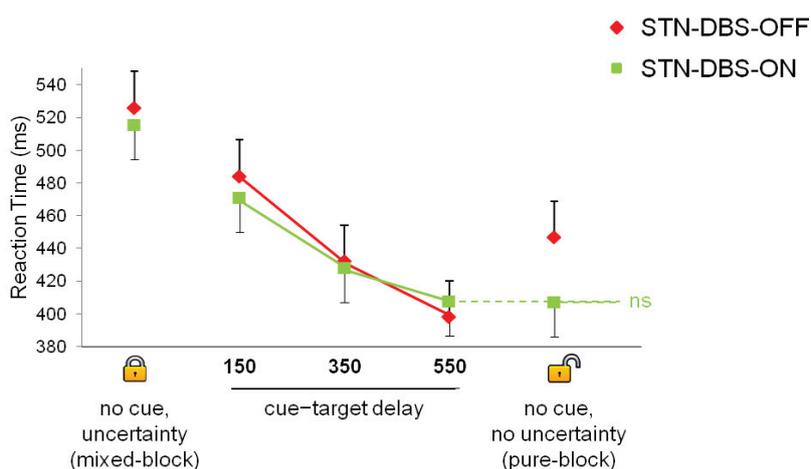


Figure 40 : Effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible. Les barres d'erreur correspondent aux erreurs types. STN-DBS-OFF = stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique à l'arrêt ; STN-DBS-ON = stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique en marche.

3.4 DISCUSSION : LA SCP-NST FAVORISE LA RÉACTIVITÉ AUTOMATIQUE AUX STIMULI EN ANNULANT L'IMPLÉMENTATION ANORMALE DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF

- **Facilitation du déclenchement de l'action par la SCP-NST**

Les données présentées ici montrent que la SCP-NST affecte spécifiquement les TR dans la condition expérimentale dans laquelle les patients implémentent de façon inappropriée un contrôle inhibiteur lorsqu'ils ne sont pas stimulés. Cette thérapie permet aux patients de retrouver un pattern normal de réponse aux *stimuli*, c'est-à-dire de réagir automatiquement aux *stimuli* lorsque le contexte le permet. Elle n'a par contre pas d'effet sur les actions déclenchées par les indices externes. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature qui montrent que la SCP-NST améliore l'alerte intrinsèque mais non phasique (Fimm *et al.*, 2009).

Autrement-dit, nos données montrent que **la SCP-NST permet de « déverrouiller » un mode de contrôle inapproprié dans lequel se trouvent les patients**. Elles ont été par la suite répliquées avec un autre groupe de patients soumis au même paradigme expérimental (Albares *et al.*, 2014b). Plessow *et al.* (2014) ont également publié des résultats similaires en utilisant un paradigme d'incompatibilité spatiale. Par extension, nos données sont également compatibles avec les études qui suggèrent que la SCP-NST favorise l'apparition de comportements impulsifs (Ballanger *et al.*, 2009b; Jahanshahi, 2013). Il semble toutefois que l'effet comportemental de la SCP-NST n'est pas forcément délétère puisque dans notre étude nous n'observons pas de marqueurs typiques de l'impulsivité (réponses anticipées). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer cette divergence. Des paramètres intrinsèques au patient (*e.g.* personnalité antérieure) ou liés à la SCP (*e.g.* localisation des électrodes de stimulation) pourraient expliquer cette hétérogénéité. En tout état de cause, un même mécanisme cognitif pourrait être à l'origine de manifestations comportementales différentes et donc expliquer une part de l'hétérogénéité des résultats de la littérature.

- **Modulation noradrénergique de l'effet de la SCP-NST**

Les patients testés dans notre étude reçoivent leur traitement dopaminergique habituel. On ne peut donc pas exclure une possible interaction entre les deux traitements. Des études de référence et certains modèles suggèrent en effet la modulation de l'effet de la SCP-NST par la dopathérapie (Frank *et al.*, 2007; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2011). Cette hypothèse est toutefois remise en cause par Plessow *et al.* (2014) qui ont démontré l'effet bénéfique de la SCP-NST sur la réactivité automatique aux *stimuli* chez des patients sans médication dopaminergique.

L'effet de la SCP-NST sur l'initiation de l'action pourrait être étroitement lié à la modulation du système noradrénergique (*cf.* page 134). En effet, en utilisant le même paradigme expérimental que celui décrit plus haut (Figure 36), nous avons montré par ailleurs (Albares *et al.* 2014) que l'augmentation de l'activité noradrénergique faisait disparaître le bénéfice de la SCP-NST (Figure 41). D'ailleurs, l'influence de la noradrénaline sur l'activité anormale du NST d'une part, et sur la genèse de symptômes parkinsoniens (en particulier akinétiques) d'autre part, est rapportée par diverses études chez l'animal (Belujon *et al.*, 2007; Y. Wang *et al.*, 2014) et le patient parkinsonien (Coenen *et al.*, 2008). En d'autres termes, **la dénervation noradrénergique pourrait expliquer la synchronisation anormale du NST qui survient au cours de la maladie de Parkinson** (*cf.* page 114).

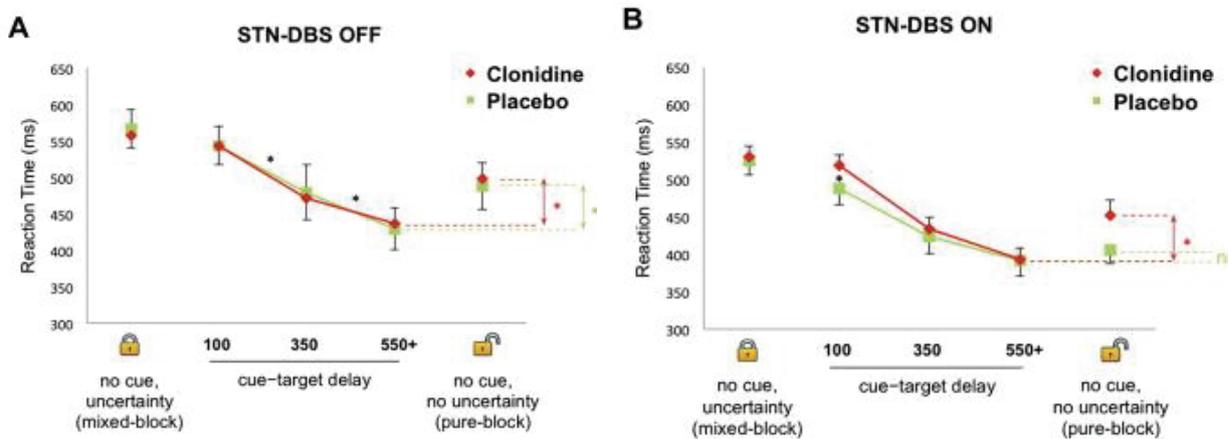


Figure 41 : Effet combiné de la clonidine et de la SCP-NST sur les temps de réponse moyens dans la tâche de détection de cible. Les barres d'erreur correspondent aux erreurs types. STN-DBS-OFF = stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique à l'arrêt; STN-DBS-ON = stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique en marche. *Illustration tirée d'Albares al. (2014b).*

- **Évidence pour la modulation de l'activité sous-corticale tonique par la SCP-NST**

Théoriquement, la SCP-NST perturbe à la fois la transmission de l'information dans la voie hyperdirecte et dans la voie indirecte puisque le NST est un relai clé de ces deux voies. On considère traditionnellement que la première a une action inhibitrice phasique, de nature exécutive et que la seconde a une action inhibitrice tonique par défaut, de nature motrice. Toutefois, les territoires non-moteurs du NST projettent directement sur la région ventrolatérale motrice du thalamus (Lambert *et al.*, 2012). Cela suggère que le NST se trouve à l'interface des systèmes moteurs et exécutifs. Autrement-dit, le NST pourrait avoir un rôle exécutif qui conduit directement à la modulation de la voie motrice indirecte. La SCP-NST pourrait agir de manière phasique en facilitant le passage de processus contrôlés à un état de réactivité sensori-motrice automatique conformément au modèle d'Isoda et Hikosaka (2008) mais elle pourrait tout aussi bien restaurer l'activité tonique de base des noyaux gris centraux en modulant l'activité de la voie indirecte.

Nos données suggèrent que la SCP-NST ne module pas la dynamique de la levée du contrôle mais son implémentation. Bien qu'elles ne soient basées que sur des paramètres comportementaux, elles vont donc plutôt dans le sens d'une action inhibitrice tonique via la voie indirecte

Considérés conjointement, nos résultats et ces données suggèrent que **la SCP-NST permet de retrouver un état de réactivité automatique « auto-initiée », vraisemblablement en modulant de manière tonique le réseau cortical du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.** Des études complémentaires sont indispensables pour préciser ce point.

✦ En résumé :

○ L'hypo-productivité du patient parkinsonien s'expliquerait en partie par un trouble exécutif qui ne dépendrait pas de l'atteinte du système dopaminergique mais de l'innervation noradrénergique du NST. Ce dysfonctionnement serait lié à l'implémentation inappropriée des mécanismes de contrôle inhibiteur proactif non sélectif. La SCP-NST permettrait de rétablir le contrôle de cette implémentation en rétablissant la possibilité de déverrouiller de façon endogène la réactivité automatique. En ce sens, elle pourrait également expliquer l'apparition de comportements d'impulsivité.

○ D'un point de vue clinique, nos résultats conduisent à réinterpréter l'akinésie, traditionnellement considérée comme l'un des symptômes moteurs clés de la maladie, en tant que symptôme exécutif. De plus, ils semblent indiquer que la dopathérapie améliore la bradykinésie (symptôme moteur) alors que la SCP-NST améliore l'akinésie (symptôme exécutif) du patient parkinsonien. Bien que distincts, ces deux effets sont confondus lors de l'évaluation clinique classique réalisée au moyen de l'*UPDRS*.

CHAPITRE 3 – MODULATIONS DE L'ACTIVITÉ CORTICALE INDUITE PAR LA STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE

Les données comportementales présentées jusqu'à présent sont très clairement en faveur d'une modulation de l'implémentation du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action par la SCP-NST dans les situations de restriction d'action. Nous cherchons maintenant à évaluer directement les modulations cérébrales proactives induites par la SCP-NST susceptibles d'expliquer l'effet observé sur le comportement. Étant donné les contraintes méthodologiques liées au matériel de neurostimulation et la nécessité de disposer d'une bonne résolution temporelle, nous avons opté pour l'utilisation de l'EEG à haute résolution (**Figure 42**).

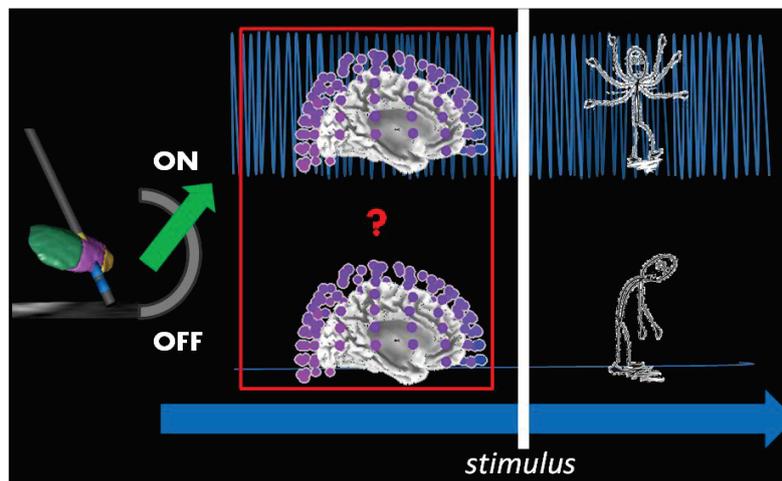


Figure 42 : Illustration schématique du cadre de travail concernant l'étude des modulations de l'activité corticale induites par la SCP-NST. Nous cherchons à mesurer l'activité cérébrale tonique proactive au moyen de l'électro-encéphalographie à haute résolution chez les patients parkinsoniens neuro-stimulés, alors que la SCP est en marche ou à l'arrêt. Notre hypothèse de travail est que la mise en route de la SCP-NST module l'activité du réseau cérébral commun contrôle inhibiteur proactif on sélectif (à savoir le cortex frontal médian) ; ce qui donne lieu à une facilitation de la réactivité aux *stimuli* dans diverses situations exécutives et favorise l'observation de traits impulsifs.

1 CORRÉLATS NEUROPHYSIOLOGIQUES DES TRAITS IMPULSIFS DES PATIENTS PARKINSONIENS TRAITÉS PAR SCP-NST (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°3)

Les données rapportées au chapitre précédent suggèrent que la SCP-NST pourrait favoriser la genèse de réponses automatiques et par extension, être responsable de comportements impulsifs en modulant l'implémentation tonique du contrôle inhibiteur proactif. Nous cherchons maintenant à

tester la pertinence de cette hypothèse pour rendre compte du comportement des patients neurostimulés dans leur vie quotidienne. Les données présentées jusqu'à présent portent sur des tâches expérimentales de laboratoire. Or, ce genre de mesure de l'impulsivité est faiblement corrélé aux mesures réalisées via des auto-questionnaires censés rendre compte du comportement quotidien des patients (Broos *et al.*, 2012; Reynolds, Ortengren, Richards, & de Wit, 2006). Les études ne concluent pas pour autant à l'indépendance stricte des processus mesurés par les questionnaires et les tâches de laboratoires. Les liens semblent exister mais sont complexes (Billieux, Rochat, & Van der Linden, 2014; Cyders & Coskunpinar, 2011; Meda *et al.*, 2009). Quoi qu'il en soit, si le contrôle proactif non sélectif correspond bien à un processus inhibiteur commun à toute situation de production d'action, il doit pouvoir rendre-compte des comportements impulsifs dans la vie quotidienne des patients. Nous cherchons donc à appréhender les liens entre l'effet tonique de la SCP-NST et les traits de personnalité impulsifs.

1.1 LA SCP-NST FAVORISE-T-ELLE LES COMPORTEMENTS IMPULSIFS ?

Les tâches expérimentales avec un *design* à mesures répétées tendent à montrer une détérioration des capacités d'inhibition de l'action réactive lors de la mise en marche de la neurostimulation (Jahanshahi, 2013; Jahanshahi *et al.*, 2014). Pour autant, les études longitudinales qui évaluent les comportements impulsifs sur la base de questionnaires tendent plutôt à conclure à une diminution des comportements impulsifs après neurostimulation (Bickel *et al.*, 2010; Castrioto *et al.*, 2014; Lhommée *et al.*, 2012), même s'il existe une grande hétérogénéité de résultats (Demetriades *et al.*, 2011; Moum *et al.*, 2012). La question de l'émergence de comportements impulsifs à cause de la SCP-NST demeure donc posée. À première vue, nous nous trouvons devant des données extrêmement inconsistantes. En réalité, plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats.

D'abord, nous avons rapporté plus haut un certains nombres d'explications probables de l'hétérogénéité des effets de la SCP-NST en fonction des patients (*cf.* page 119). Certaines d'entre-elles s'appliquent directement à la problématique de l'impulsivité. On citera ainsi :

- les caractéristiques préopératoires : la préexistence de traits impulsifs pourrait favoriser le développement de CIC (Averbeck *et al.*, 2014; Isaias *et al.*, 2008). Il est donc possible qu'ils puissent également moduler l'effet de la SCP-NST.
- la localisation exacte des électrodes : un contact ventral a ainsi été associé à la genèse de comportements impulsifs (Hershey *et al.*, 2008). D'ailleurs, il est maintenant clairement admis que le NST est composé de territoires associatifs, limbiques et sensori-moteurs (Lambert *et al.*, 2012). La stimulation des boucles limbiques pourrait être responsable de la genèse de CIC après l'intervention chirurgicale (Demetriades *et al.*, 2011).
- le statut dopaminergique après SCP-NST : la neurostimulation s'accompagne typiquement d'une diminution des traitements dopaminergiques. La persistance de comportements impulsifs des patients dépendrait de l'association de la dopathérapie à la neurostimulation (Lhommée *et al.*, 2012). D'ailleurs, Rossi *et al.* (2008) démontrent dans une étude en potentiels de champs locaux que l'augmentation de l'activité spectrale de basse fréquence lors de la SCP est accrue suite à l'administration de levodopa.

Ensuite, la mesure classique de l'impulsivité dans les activités de la vie quotidienne par l'évaluation de CIC pathologiques n'est peut-être pas appropriée à la mise en évidence des comportements impulsifs induits par la SCP-NST. Nous avons vu que les questionnaires de mesure de l'impulsivité correspondent à des échelles de personnalité ou des échelles spécifiques de comportements tels que le jeu pathologique. S'il semble admis que les patients parkinsoniens présentant un CIC ont des traits de personnalité plus impulsifs que ceux qui n'en présentent pas (Isaias *et al.*, 2008), il apparaît que les personnes présentant des traits impulsifs ne développent pas systématiquement un jeu pathologique. Il est donc possible que l'utilisation d'outils tels que l'échelle d'Ardouin (Ardouin *et al.*, 2009) ne permette pas de mettre en évidence l'ensemble des comportements impulsifs susceptibles d'intervenir après SCP-NST. D'ailleurs, l'étude d'Hälbig *et al.* (2009) comparant un groupe de patients neurosimulés à un groupe non opéré retrouve que le premier groupe présente des traits de personnalité plus impulsifs que le second à la BIS mais que les deux groupes ne se distinguent pas en ce qui concerne les CIC pathologiques évalués par la MIDI²². En somme, l'utilisation d'un questionnaire permettant de rendre compte de l'ensemble des phénomènes impulsifs serait plus à même de mesurer le rôle de la SCP-NST sur la genèse de ces comportements.

1.2 CONTRAINTES MÉTHODOLOGIQUES

- Le choix du questionnaire

L'auto-questionnaire couramment utilisé dans la maladie de Parkinson est l'échelle *BIS-11* (Patton, Stanford, & Barratt, 1995). Toutefois, des études récentes remettent en cause sa structure factorielle et son utilisation dans la population clinique concernée par des comportements impulsifs (Haden & Shiva, 2008; Reid *et al.*, 2014). De plus, il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude de validation de la *BIS-11* en français.

A contrario, un grand nombre d'études atteste des bonnes qualités psychométriques de l'échelle *UPPS-P* (Lynam *et al.*, 2006; Whiteside & Lynam, 2003) pour rendre compte des comportements impulsifs dans le jeu pathologique, les achats compulsifs, l'addiction à des substances, les comportements alimentaires compulsifs, ou encore les comportements délinquants (Billieux *et al.*, 2011; Billieux *et al.*, 2008; Cyders *et al.*, 2007; Cyders & Smith, 2008; Mobbs *et al.*, 2010; Smith *et al.*, 2007; Verdejo-García *et al.*, 2007). L'*UPPS-P* a été créée sur la base de l'analyse factorielle de nombreux questionnaires préexistants censés mesurer l'impulsivité afin de rendre compte de ses multiples dimensions. De plus, une version abrégée a récemment été validée en français (Billieux *et al.*, 2012).

Enfin, plusieurs études réalisées chez le sujet sain attestent de l'existence de liens entre les sous-scores obtenus à l'*UPPS* et certaines tâches de laboratoire spécifiques (Billieux *et al.*, 2014). En particulier, l'urgence pourrait être la conséquence d'une difficulté à inhiber des réponses dominantes ou automatiques (Bechara & Van Der Linden, 2005). Bien que l'*UPPS-P* n'ait jamais été utilisée dans

²² Toutefois, l'utilisation de deux groupes de patients différents introduit de possibles biais dans les résultats de l'étude et n'apporte pas d'argument fort en faveur de l'effet direct de la SCP-NST sur l'impulsivité des patients.

la maladie de Parkinson (à notre connaissance), il s'agit *a priori* d'un outil adapté à notre problématique.

- **Estimation de l'activité corticale de repos**

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la maladie de Parkinson semble perturber l'implémentation du contrôle proactif plutôt que la dynamique de la levée de ce contrôle. Nous nous attendons de fait à des dysfonctionnements cérébraux relevant de ces mécanismes toniques dans cette pathologie. C'est pourquoi la mesure de l'activité corticale de repos apparaît particulièrement intéressante (Criaud *et al.*, 2012 ; Jaffard *et al.*, 2012). D'ailleurs, l'activité corticale de repos a été directement associée aux comportements impulsifs rencontrés dans d'autres pathologies (Choi *et al.*, 2013a; Ding *et al.*, 2013; Heinrich *et al.*, 2014; Hoptman *et al.*, 2014; Koelsch *et al.*, 2008; Liddle *et al.*, 2011) et à des traits de personnalité impulsifs (Knyazev & Slobodskaya, 2003; Knyazev, 2009).

Par ailleurs, l'utilisation d'un design à mesures répétées (évaluation des patients neurostimulés alors que la SCP est en marche et à l'arrêt) est le moyen le plus pertinent pour vérifier le rôle direct de la SCP-NST en s'affranchissant de possibles facteurs confondants décrits plus haut.

- **Filtrage des artefacts de la SCP-NST**

La mesure de l'activité corticale de repos nécessite l'emploi d'une technique d'imagerie. Cependant, l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale chez les patients opérés est délicate en raison de la stimulation électrique. De récents travaux méthodologiques apportent néanmoins des outils de débruitage efficaces, rendant possible l'étude de l'effet cortical de la SCP-NST via l'EEG (Lio, 2014 ; **Figure 43**).

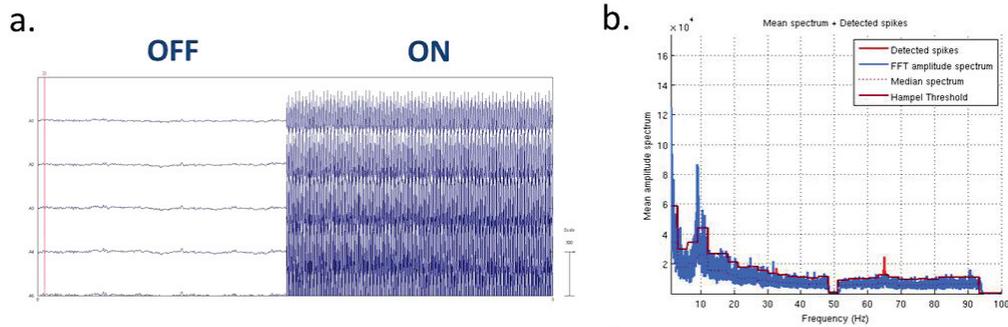


Figure 43 : Illustration des artefacts de la SCP-NST et de la technique de filtrage adaptée par Lio (2014). a. Amplitude de l'activité électrique mesurée lors de l'enregistrement électroencéphalographique alors que la stimulation est à l'arrêt (OFF) ou en marche (ON) chez un même patient. **b. Activité corticale spectrale mesurée chez un patient parkinsonien stimulé à 130 Hz.** La SCP-NST induit un artefact principal la fréquence de stimulation (non représenté) ainsi qu'au niveau des multiples et sous-multiples de cette fréquence (harmoniques et repliement du spectre). Le filtrage des artefacts est réalisé en deux étapes. D'abord, un filtre passe-bas permet de supprimer les principaux artefacts en supprimant la partie du spectre qui ne se situe pas dans les bandes de fréquence d'intérêt (ici au-delà de 95 Hz). Ensuite, l'application d'un filtre de Hampel et la procédure d'identification de *spikes* artéfactuels permet de supprimer les artefacts résiduels liés au repliement du spectre dans les bandes de fréquence d'intérêt pour les analyses. Le filtre de Hampel est une procédure automatique qui permet de supprimer l'ensemble des *spikes* dont l'amplitude dévie significativement du spectre moyen. La combinaison de ce filtre avec la procédure d'identification de *spike* situés aux fréquences sous-multiples de la fréquence de stimulation avec une marge d'erreur définie permet de retirer les artefacts en conservant les *spikes* reflétant l'activité neurologique qui peuvent éventuellement dépasser le seuil du filtre de Hampel (ici c'est le cas autour de 10 Hz). Le logiciel DBSFILT en accès libre est téléchargeable à l'adresse suivante (<http://sourceforge.net/projects/dbsfilt/>) et est accompagné d'un tutoriel détaillé.

✦ Hypothèse et prédictions :

- Si la SCP-NST favorise la réactivité automatique aux *stimuli* via la modulation par défaut du réseau inhibiteur proactif, alors les traits impulsifs des patients parkinsoniens neurostimulés devraient être associés à la modulation de l'activité oscillatoire *alpha* et *beta* de ce réseau.

1.3 MÉTHODE

1.3.1 PARTICIPANTS

Vingt patients (médiane \pm intervalle interquartile : 59 \pm 7,5 ans, 6 femmes) présentant une maladie de Parkinson traitée par SCP-NST depuis au moins trois mois sont inclus dans l'étude. Les patients ne présentent pas de pathologie associée, ne sont pas déments (score total à l'échelle *Dementia Rating Scale* supérieur à 130 ; Mattis, 1976) et ne sont pas sévèrement déprimés (score total au questionnaire *Beck Depression Inventory-II* inférieur à 18 ; Beck, Steer, & Brown, 1996). Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le **Tableau 9**.

Le consentement des patients est obtenu en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud-Est IV, No. CPP 11/097).

1.3.2 ÉVALUATION DES COMPORTEMENTS IMPULSIFS

- **Échelle d'Ardouin : comportements impulsifs - compulsifs pathologiques**

L'échelle d'Ardouin explore notamment la présence de comportements hyperdopaminergiques (hyperactivité nocturne, punding, créativité, bricolage, achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, addiction au traitement dopaminergique, fonctionnement appétitif) au cours d'un entretien semi-structuré. Chaque item est évalué indépendamment sur une échelle allant de 0 à 4 en fonction des lignes directrices du manuel. Un score supérieur ou égal à 2 correspond à un comportement pathologique (Ardouin *et al.*, 2009). Nous réalisons donc une évaluation de la présence des CIC pathologiques au moment de l'étude pour chacun des patients. Nous explorons également rétrospectivement l'existence d'antécédents de CIC pathologique avant la chirurgie grâce à cette échelle au cours d'un entretien avec le patient qui est complété, au besoin, par l'analyse de son dossier médical. Nous obtenons ainsi une classification des patients en fonction de la présence d'antécédent avant la chirurgie de CIC pathologique et de la présence actuelle de CIC pathologique.

- **Version abrégée de l'UPPS-P : traits de personnalité**

La version française de l'échelle *UPPS-P* abrégée (Billieux *et al.*, 2012) est utilisée pour explorer les traits de personnalité impulsifs actuels des patients. L'*UPPS-P* se compose de cinq sous-scores : 1) l'urgence négative (tendance à exprimer des réactions rapides, abruptes et inconsidérées en présence d'émotion négative) ; 2) l'urgence positive (tendance à exprimer des réactions rapides, abruptes et intenses en présence d'émotions positives) ; 3) manque de préméditation (tendance à ne pas prendre en compte les conséquences avant de s'engager dans une action) ; 4) manque de persévérance (incapacité à rester focalisé sur une tâche ennuyeuse ou difficile ; et 5) recherche de sensation (tendance à apprécier et rechercher des activités stimulantes ou excitantes et volonté d'essayer des expériences nouvelles ou non conventionnelles).

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients pour lesquels l'activité EEG corticale au repos est enregistrée.

Patient	Sex	Age (years)	DD (years)	UPDRS III			Stimulation parameters				short UPPS-P				history of pathological ICBs (Ardouin Scale)		
				ON-DBS	OFF-DBS	LED (mg/day)	LS (plot/Hz/ μ S/V)	RS (plot/Hz/ μ S/V)	TSS (month)	positive urgency	negative urgency	lack of premeditation	lack of perseverance	sensation seeking		total score	
1	M	59	9	10	37	575	3-/160/90/3.6	7-/160/60/2.5		7	7	8	6	5	8	34	-
2	M	50	15	6	18	160	1-/130/90/3.3	6-/130/90/3.3		28	6	7	10	6	7	36	-
3	F	64	23	20	24	560	2-/130/60/3.5	5-/130/60/3		59	7	11	13	7	9	47	-
4	M	66	11	4	23	620	2-/160/90/2.6	6-/160/90/2.4		45	9	5	8	11	5	38	-
5	M	44	9	23	35	600	3-/130/60/3.7	6-/130/60/3.9		28	8	16	7	6	13	50	appetitive functioning
6	F	64	26	11	24	510	3-/160/90/3.4	7-/160/90/3.9		28	11	12	9	8	13	53	appetitive functioning*
7	M	61	23	23	48	375	2-/130/60/3	6- and 7-/130/90/2.8		15	7	9	8	8	10	42	-
8	F	49	12	4	19	750	3-/130/60/3	6-/130/60/2.8		5	9	11	8	7	13	48	appetitive functioning*, pathological gambling,
9	F	64	24	26	60	262.5	1-/130/60/3.4	5-/130/90/3.3		49	7	11	8	11	8	45	-
10	F	67	8	5	16	575	2-/130/60/2.7	6-/130/60/2.6		19	13	13	10	13	4	53	compulsive shopping, hypomania
11	M	69	13	12	38	525	3-/160/60/3.4	7-/160/60/2.6		15	8	10	7	4	7	36	-
12	M	58	9	13	33	183	1-/130/60/2.8	9-/130/60/3		3	6	10	8	8	6	38	-
13	M	60	13	4	11	1140	2-/130/60/3.5	6-/130/60/3.5		55	15	14	6	5	11	51	-
14	M	55	13	16	48	0	2-/130/60/3.6	6-/130/60/3.3		24	4	5	5	7	6	27	-
15	M	65	11	8	19	600	2-/70/60/4	5-/70/60/4.2		35	10	7	11	8	4	40	appetitive functioning*
16	M	51	8	6	30	980	2-/130/60/2	6-/130/90/3.7		48	8	8	10	9	8	43	hypersexuality, hobbyism
17	M	58	12	18	44	225	1-/130/60/3	5-/130/60/3.2		37	9	11	10	11	7	48	hypersexuality, pathological gambling
18	M	58	10	29	59	310	1-/130/60/3.4	5-/130/60/3.5		56	13	14	7	8	11	53	pathological gambling
19	M	57	15	13	33	25	1-/130/60/3.6	10-/130/60/2.4		6	10	10	8	8	12	48	compulsive shopping, risk taking
20	F	59	10	10	30	0	2-/130/60/2.1	10-/130/60/2.8		5	12	11	11	5	10	49	hypersexuality, excessive eating behavior, compulsive shopping
Median		59	12	11.5	31.5	517.5				28	8.5	10.5	8	8	8	46	
IQR		7.5	5.25	12.5	17.5	385.5			32.75	3.25	3.25	3	2.25	4.25	11.25		

DD = disease duration; UPDRS III = motor score at the Unified Parkinson Disease Rating Scale; LED = Levodopa Equivalent Dose (Tomlinson *et al.*, 2010); TSS = time since surgery; ICB = impulsive compulsive behavior; M = male; F = female; IQR = Inter-Quartile Range; LS = Left Side; UPPS-P = short French version of the UPPS-P rating scale (Billieux *et al.*, 2012); * = behavior that appeared transiently after surgery

1.3.3 ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNÉES EEG

- **Enregistrement EEG de l'activité corticale au repos**

L'activité cérébrale de chaque patient est enregistrée le matin (vers 9 heures), lors de deux jours consécutifs. Les patients prennent leur traitement dopaminergique habituel alors que la SCP-NST est en marche ou à l'arrêt (conditions ON et OFF). L'ordre des conditions ON et OFF est contrebalancé entre les participants. Pour la condition OFF, le stimulateur est éteint au moins 30 minutes avant l'enregistrement.

Les données EEG sont recueillies lors d'un enregistrement continu pendant environ 3 minutes alors que les patients sont confortablement assis dans une pièce calme, yeux fermés.

Le système Biosemi™ ActiveTwo Mk2 (résolution de 31.25 nV) est utilisé pour enregistrer le signal EEG issu de 128 électrodes disposées selon les localisations standard des bonnets Biosemi™ ABC. Six électrodes externes additionnelles sont ajoutées : quatre électrodes temporales (Coordonnées sphériques : Phi -103.5 Theta -18 -36, and Phi 103.5 Theta 18 36) et une électrode au niveau du bord extérieur de chaque œil (Phi 103.5 -103.5 Theta 81 -81). Les électrodes CMS et DRL du système ActiveTwo sont utilisées comme référence. La tension des électrodes de mesure est maintenue en dessous de 20 mV. La fréquence d'échantillonnage à l'enregistrement est de 2048 Hz.

- **Prétraitements et filtrage des artefacts**

Les premières étapes des traitements EEG et le filtrage des artefacts est réalisée grâce au *software* DBSFILT (<http://sourceforge.net/projects/DBSfilt/>; Lio, 2014). La majeure partie des artefacts de stimulation est retirée grâce à l'utilisation de filtres Chebychev type II présentant les caractéristiques suivantes : 1) pour le filtre *Low-Pass* : fréquence de découpe : 47Hz, largeur de la bande de transition : 2Hz, atténuation : 160 dB ; ordre : 68 ; sections : 34 ; 1) pour le filtre *High-Pass* : fréquence de découpe : 0.75Hz, largeur de la bande de transition : 0.5Hz, atténuation : 160 dB ; ordre : 16 ; sections : 8.

Ensuite, pour supprimer les effets de transition des filtres au début et à la fin des séries temporelles, les trois premières et dernières secondes des données sont supprimés. Enfin, les artefacts de stimulation qui persistent au niveau des bandes de fréquence d'intérêt sont détectés grâce au filtre de Hampel (taille de la fenêtre : 1Hz, seuil : 1.5) (Allen *et al.*, 2010) et à l'identification automatique des *spikes* situés aux fréquences sous-multiples de la fréquence de stimulation (tolérance : 0.002 Hz ; coefficient maximum des sous-multiples : 10).

Pour chaque enregistrement, les artefacts (mouvement des yeux, rythme ballistocardiaque, et autres bruits électriques) sont détectés et supprimés grâce à l'utilisation d'une ACI permettant une séparation aveugle de source (UWSOBI) (Yeredor, 2000) et EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004). Ensuite, les données sont découpées en *epoch* de 2 s avec un taux de recouvrement de 25% et une procédure de rejet automatique des *epoch* extrêmes est appliquée : pour chaque *epoch*, la norme de Frobenius entre la matrice de covariance de l'*epoch* et la matrice de covariance de l'ensemble des données est calculée et les 10% des *epochs* les plus éloignées sont rejetées. Au final, nous obtenons environ 300 ± 80 *epochs* par enregistrement.

- **Séparation aveugle de source au niveau du groupe**

Comme nous l'avons décrit précédemment, l'utilisation de séparation de sources au niveau du groupe permet d'obtenir directement une estimation des composantes qui sont exprimées de manière consistante au niveau de la population (*cf.* page 48). Ici, cette séparation de sources est réalisée grâce à l'algorithme UWSOBI. Trois cent matrices de covariance décalées dans le temps sont calculées pour chaque *epoch*. Elles sont ensuite moyennées entre les *epochs* puis entre les patients, ce qui permet d'obtenir 301 matrices de covariance moyenne pour la condition ON et pour la condition OFF. Au final, la diagonalisation conjointe approximative des 602 matrices de covariance est réalisée avec l'algorithme UWEDGE (Tichavsky & Yeredor, 2009), ce qui permet d'identifier 134 composantes indépendantes (CI). Cette procédure de moyennage permet de réduire la variabilité entre les *epochs* et entre les sujets sachant que des modifications spectrales entre les conditions ON et OFF ont été identifiées (Congedo, Gouy-Pailler, & Jutten, 2008; Ramoser, Muller-Gerking, & Pfurtscheller, 2000). Les CI sont classées en fonction du pourcentage de variance totale expliquée et les 30 premières CI (qui expliquent donc le plus la variance totale) sont sélectionnées pour la suite des analyses.

- **Localisation des composantes indépendantes**

Le *software* sLORETA (Pascual-Marqui, 2002) est utilisé pour estimer la localisation des sources électriques corticales. Le modèle de tête utilisé pour cette analyse est obtenu en appliquant la méthode BEM au modèle MNI152 (Mazziotta *et al.*, 2001). La solution spatiale 3D est restreinte à la matière grise corticale et est divisée en 6239 *voxels* avec une résolution spatiale de 5 mm. La solution sLORETA au problème inverse est calculée en utilisant un taux de régularisation de Tikhonov estimé pour un ratio Signal/Bruit de 10.

- **Analyse spectrale**

La puissance de la densité spectrale est calculée avec la méthode de Welch et un moyennage entre *epoch*. Cette procédure génère un spectre absolu avec une résolution d'1 Hz. Le spectre relatif est calculé pour la bande de fréquence 2-45 Hz ($Power_{rel} = Power_{abs} / \sum_{f=2}^{45 Hz} Power_{abs}(f)$). Enfin, l'activité spectrale relative est moyennée pour obtenir une estimation spectrale dans les bandes de fréquence *delta/theta* (entre 2 et 7 Hz), *alpha* (entre 8 et 13 Hz), *beta-bas* (entre 14 et 19 Hz), *beta-haut* (entre 20 et 30 Hz), et *gamma* (entre 31 et 45 Hz).

Le pourcentage de variation de l'activité spectrale lorsque le stimulateur est mis en marche est calculé pour chaque bande de fréquence grâce à la formule suivante : $((ON-OFF)/OFF*100)$.

1.3.4 LOCALISATION DES CONTACTS DE STIMULATION

La localisation a posteriori des contacts de stimulation est estimée grâce à la méthode décrite par Yelnik *et al.* (2007) et Bardinet *et al.* (2009). Brièvement, cette méthode se base sur la fusion des séquences T1 de l'IRM cérébral pré-opératoire et du scanner cérébral post-opératoire (ces examens font partie du protocole clinique standard lors de la mise en place d'une SCP-NST). Les images ainsi

obtenues sont utilisées pour déterminer la déformation de l'atlas histologique en trois dimensions des ganglions de la base mis au point par Yelnick *et al.*. Les coordonnées des contacts de stimulation actifs sont ensuite estimées dans un espace normalisé en référence au système CA-CP (latéralité : X ; antéropostériorité : Y ; profondeur : Z).

1.4 ANALYSES STATISTIQUES

D'abord, une analyse descriptive des traits impulsifs et des CIC pathologiques actuels et passés des patients est réalisée. Les z-scores sont calculés pour chaque patient et pour chaque sous-scores de l'échelle *UPPS-P* à partir des moyennes et écart-types obtenus dans la population contrôle selon les normes proposées par (Billieux *et al.*, 2014) ($\alpha = 0,05$).

Nous menons ensuite, l'analyse principale de l'étude. Elle vise à investiguer la relation entre l'activité cérébrale corticale et les traits de personnalité impulsifs des patients. Des analyses de corrélation simple sont réalisées pour explorer l'existence de liens entre les z-scores obtenus à l'échelle *UPPS-P* d'une part et l'activité spectrale dans la condition OFF et la variation de l'activité spectrale induite par la neurostimulation d'autre part. Nous appliquons une correction de Bonferroni pour prendre en compte les comparaisons multiples effectuées sur les différentes bandes de fréquence d'un même spectre ($\alpha = 0,01$).

Enfin, des analyses secondaires sont réalisées pour évaluer l'éventuelle participation de différents facteurs au niveau d'impulsivité actuel des patients. Nous réalisons ainsi des analyses de corrélation simple entre les z-scores obtenus à l'*UPPS* d'une part et la dose quotidienne de traitement dopaminergique actuel, la durée de la maladie, le temps écoulé depuis l'opération, et les coordonnées des contacts de stimulation d'autre part ($\alpha = 0,05$). Puis, des tests U de Mann-Whitney sont réalisés pour évaluer l'effet de la présence d'antécédents de CIC pathologique avant l'opération sur le niveau d'impulsivité actuel des patients ($\alpha = 0,05$).

1.5 RÉSULTATS

1.5.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION CLINIQUE

Les principales données cliniques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le **Tableau 9**.

Au moment de l'étude, aucun des patients ne présente de CIC pathologique (score inférieur à 2 pour tous les comportements hyperdopaminegiques de l'échelle d'Ardouin). Toutefois, 50 % des patients (10/20) présentent des antécédents de ce type de comportement. 8/20 patients présentaient au moins un CIC considéré comme pathologique avant l'opération et 3/20 ont développé des symptômes transitoires de fonctionnement appétitif pathologique dans les mois qui ont suivi l'opération.

Peu de patients présentent des traits impulsifs pathologiques (**Figure 44**).

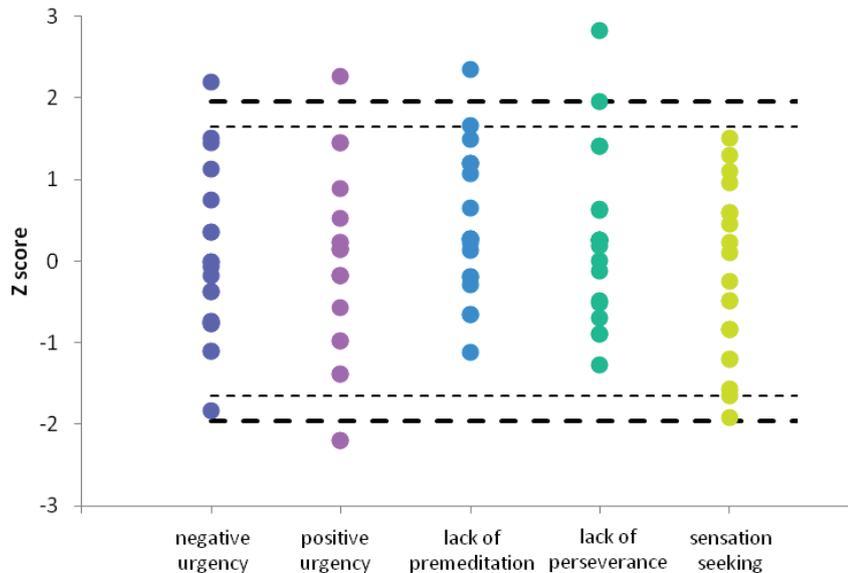


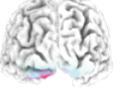
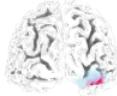
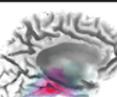
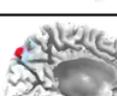
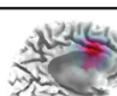
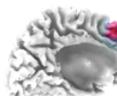
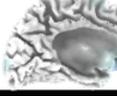
Figure 44 : Répartition des scores des patients à l'échelle UPPS-P en fonction des données normatives de Billieux *et al.* (2014). Les pointillés fins correspondent au seuil de normalité en unilatéral et les pointillés épais correspondent au seuil de normalité bilatéral ($p < 0,05$).

1.5.2 RELATION ENTRE ACTIVITÉ SPECTRALE AU REPOS ET TRAITS DE PERSONNALITÉ IMPULSIFS

Lorsque le stimulateur est à l'arrêt (condition OFF), nous ne retrouvons de corrélation significative entre puissance spectrale et scores à l'échelle UPPS-P (manque de persévérance et recherche de sensation) que pour trois sources corticales. Les deux premières sont localisées au niveau du cortex occipital. La troisième est particulièrement intéressante puisqu'elle est située au niveau du cortex frontal médian. Au niveau de cette composante, l'urgence est significativement corrélée à la puissance de l'activité *beta* au repos (Figure 45).

La variation de l'activité spectrale due à la stimulation est significativement corrélée aux scores de l'échelle UPPS-P pour un large ensemble de sources corticales. Le détail des corrélations significatives est présenté dans la Figure 45. En résumé, nous observons que :

- L'importance du niveau d'urgence (en particulier négative) est inversement corrélée à l'augmentation de l'activité *alpha* lors de la mise en marche du stimulateur au niveau du cortex occipital, du *precuneus*, du cortex frontal médian et du cortex orbito-frontal.
- Le manque de persévérance est corrélé à l'augmentation de l'activité *delta-theta* lors de la mise en marche du stimulateur au niveau du cortex occipital, du gyrus fusiforme droit, du cortex frontal médian, et du cortex frontal latéral.
- La variation de l'activité *beta* induite par la stimulation n'est pas corrélée aux traits impulsifs des patients.

IC	Estimation of localization	significant correlations between spectral activity and UPPS-P z-scores	OFF STN-DBS		STN-DBS induced activity	
			r	p	r	p
4	[40 -80 5] middle occipital gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance α-band negative urgency		0.72 -0.57	0.000 0.009
8	[-5 -90 -20] lingual gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance high β-band - lack of perseverance		0.59	0.006 0.000
13	[-5 -95 -20] lingual gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance high β-band - lack of perseverance		0.59	0.006 0.003
23	[35 -90 -20] right inferior occipital gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance			0.74 0.000
5	[20 -30 -20] parahippocampal gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance			0.63 0.003
11	[55 -55 -20] right fusiform gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance			0.65 0.002
24	[-5 -80 50] precuneus		α-band - negative urgency			-0.58 0.008
10	[-5 20 30] cingulate gyrus		α-band - negative urgency			-0.47 0.003
18	[10 45 -5] anterior cingulate gyrus		α-band - negative urgency			-0.60 0.005
26	[-5 35 45] medial frontal gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance α-band - positive urgency High β band - negative urgency		0.62	0.004 0.001 0.008
20	[30 25 55] right superior frontal gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance			0.78 0.000
30	[5 45 -25] orbital gyrus		δ/θ-band - lack of perseverance α-band - negative urgency			0.58 0.007 -0.67 0.001

sLORETA current densities map



Figure 45 : Corrélations entre l'activité spectrale au repos et les z-scores obtenus à l'échelle UPPS-P. L'estimation de la localisation des sources est réalisée grâce à sLORETA ; les coordonnées MNI présentées [x y z] correspondent au pic maximal de l'estimation ; θ/δ = de 2 à 7Hz ; α = de 8 à 13Hz ; l- β = de 14 à 19Hz ; h- β = de 20 à 30 Hz ; γ = de 30 à 45 Hz ; OFF STN-DBS = la neurostimulation est à l'arrêt ; STN-DBS induced activity = variation de l'activité spectrale après mise en route de la neurostimulation ; seules les corrélations significatives sont représentées ($p < 0,01$, non corrigé).

1.5.3 EFFETS DES FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODULER LES TRAITS DE PERSONNALITÉ IMPULSIFS DES PATIENTS

- **Antécédents de comportement impulsif-compulsif pathologique**

Les patients avec un antécédent de CIC avant la chirurgie obtiennent un z-score d'urgence positive et négative plus important que ceux qui n'ont pas (urgence négative : $0,18 \pm 1,41$ vs. $-0,74 \pm 1,11$, $U = 21,5$, $p = 0,04$; urgence positive : $0,23 \pm 1,18$ vs. $-0,37 \pm 1,54$, $U = 21$, $p = 0,04$). Les différences concernant les autres traits d'impulsivité ne sont pas significatives ($p > 0,05$; **Figure 46**).

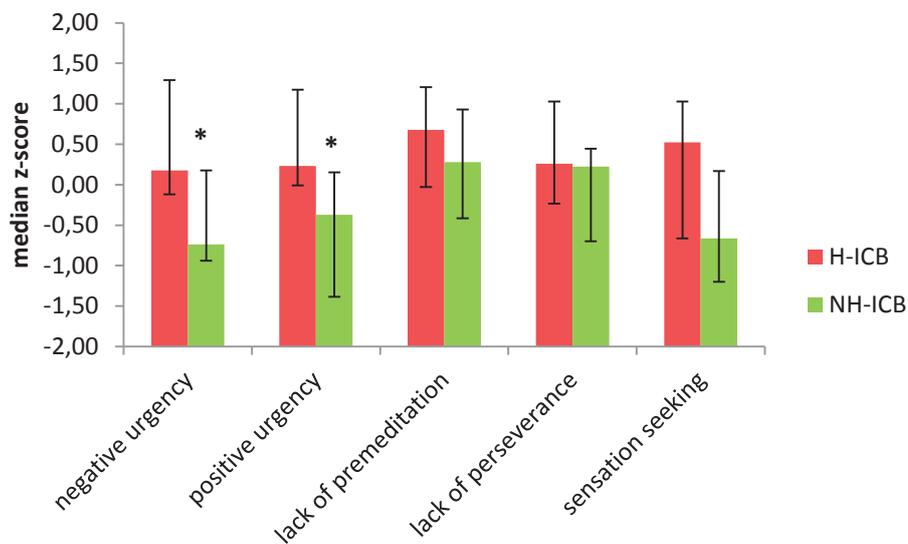


Figure 46 : Effet des antécédents de comportements impulsifs-compulsifs pathologiques sur les traits de personnalité impulsifs après SCP-NST. NH-ICB = patients sans antécédent de comportements impulsifs - compulsifs ; H-ICB= patients avec antécédent de comportements impulsifs - compulsifs ; * = différence statistiquement significative ($p < 0,05$).

- **Localisation des contacts de stimulation**

L'estimation *a posteriori* des contacts de stimulation n'a pu être réalisée que chez 18 patients en raison d'examens d'imagerie manquants. La majeure partie des contacts se situe au niveau ou à proximité du territoire sensori-moteur (**Figure 47**). Les coordonnées des contacts de stimulation ne sont pas corrélées aux scores obtenus à l'UPPS-P (**Tableau 10**).

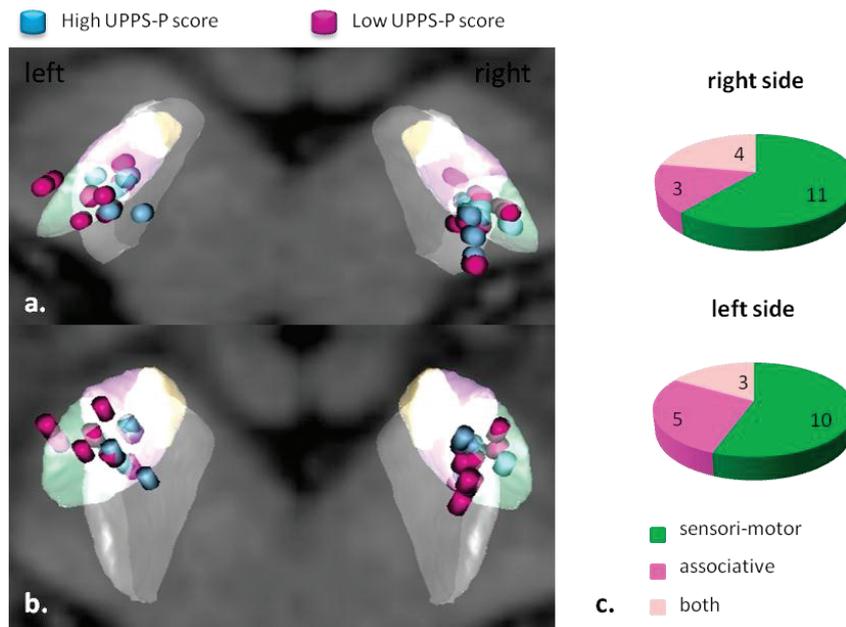


Figure 47 : Localisation des contacts de stimulation actifs. a. et b.) Représentation 3D en fonction de l'impulsivité des patients. Le niveau d'impulsivité est déterminé en fonction du score total obtenu à l'UPPS-P. Les patients qui présentent un score supérieur au score médian du groupe sont considérés comme plus impulsifs (en bleu) et les autres sont considérés comme moins impulsifs (magenta). Le NST est divisé en trois territoires fonctionnels : le territoire limbique (en jaune), le territoire associatif (en rose) et le territoire sensori-moteur (en vert). **c.) Répartition des contacts en fonction des territoires fonctionnels du NST.** La répartition des contacts est réalisée en fonction du territoire fonctionnel le plus proche. La catégorie « both » correspond aux contacts de stimulation qui se trouvent à la frontière entre les territoires sensori-moteurs et associatifs.

Tableau 10 : Corrélations entre les traits d'impulsivité (z-scores obtenus à l'échelle UPPS-P) et l'estimation de la localisation des contacts de stimulation. Les coordonnées de latéralité (x), antero-postériorité (y) et profondeur (z) sont estimées dans un espace normalisé en référence au système CA-CP

		UPPS-P z-scores					
		negative urgency	poisitive urgency	lack of premeditation	lack of perseverance	sensation seeking	total
left side	x	r = -0,09 p = 0,71	r = 0,20 p = 0,43	r = -0,8 p = 0,77	r = 0,01 p = 0,95	r = 0,41 p = 0,09	r = 0,20 p = 0,43
	y	r = -0,06 p = 0,83	r = 0,04 p = 0,86	r = -0,18 p = 0,49	r = 0,04 p = 0,89	r = -0,18 p = 0,47	r = -0,10 p = 0,68
	z	r = -0,20 p = 0,43	r = -0,29 p = 0,24	r = 0,14 p = 0,59	r = 0,03 p = 0,92	r = 0,07 p = 0,79	r = -0,12 p = 0,62
right side	x	r = -0,16 p = 0,53	r = -0,31 p = 0,21	r = -0,16 p = 0,52	r = -0,16 p = 0,53	r = 0,10 p = 0,71	r = -0,24 p = 0,34
	y	r = -0,22 p = 0,37	r = -0,21 p = 0,41	r = -0,40 p = 0,1	r = -0,44 p = 0,07	r = 0,09 p = 0,73	r = -0,37 p = 0,13
	z	r = -0,09 p = 0,74	r = -0,06 p = 0,81	r = 0,01 p = 0,98	r = 0,20 p = 0,42	r = 0,02 p = 0,94	r = 0,02 p = 0,94

- **Autres facteurs cliniques**

La durée d'évolution de la maladie, le temps écoulé depuis la chirurgie et la dose de dopathérapie ne sont pas corrélés aux traits d'impulsivité (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Corrélations entre les traits d'impulsivité (z-scores obtenus à l'échelle UPPS-P) et différents facteurs cliniques et démographiques.

	UPPS-P z-scores					
	negative urgency	poisitive urgency	lack of premeditation	lack of perseverance	sensation seeking	total
disease duration	r = -0.19 p = 0.41	r = -0.002 p = 0.99	r = 0.19 p = 0.42	r = 0.040 p = 0.87	r = 0.27 p = 0.24	r = 0.10 p = 0.68
time since surgery	r = 0.12 p = 0.61	r = 0.10 p = 0.67	r = 0.19 p = 0.42	r = 0.09 p = 0.70	r = -0.13 p = 0.58	r = 0.12 p = 0.63
Levodopa Equivalent Dose (mg per day)	r = 0.32 p = 0.17	r = 0.20 p = 0.4	r = -0.11 p = 0.64	r = -0.17 p = 0.46	r = 0.19 p = 0.42	r = 0.19 p = 0.42

1.6 DISCUSSION : CERTAINS TRAITS IMPULSIFS DES PATIENTS NEURO-STIMULÉS SONT LIÉS À UNE MODULATION D'ACTIVITÉ CORTICALE DANS LE RÉSEAU DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF

Bien qu'un certain nombre de patients ait présenté des CIC avant la SCP-NST ou en phase post-opératoire, aucun d'entre eux n'en présente au moment de l'étude. Cette première donnée est conforme à un certain nombre de travaux de la littérature (Castrियो *et al.*, 2014; Lhommée *et al.*, 2012). De plus, les traits de personnalité impulsifs des patients se situent dans la norme pour la majorité d'entre eux. Le niveau d'impulsivité des patients traités par SCP-NST inclus dans notre étude n'est donc pas considéré comme pathologique. Ceci n'invalide pas pour autant notre démarche. Nous retrouvons d'ailleurs des associations claires entre des traits impulsifs spécifiques et les oscillations corticales induites par la SCP-NST.

- **L'urgence est associée à la modulation tonique de réseaux inhibiteurs locaux**

Nous montrons que le niveau d'urgence négative est inversement corrélé aux oscillations *alpha* induites par la stimulation. Cette association concerne un ensemble d'aires cérébrales incluant en particulier le cortex occipital et les zones fronto-pariétales médiales. Les ondes *alpha* ont largement été associées à une activité inhibitrice locale qui réduirait l'excitabilité corticale et/ou bloquerait le traitement des informations (*cf.* pages 48, 64). Les oscillations *alpha* générées par les sources

fronto-pariétales médiales et occipitales feraient également partie du réseau proactif non sélectif du contrôle de l'action dans les situations de restriction d'action (Lio, 2014 ; Albares, 2014). D'ailleurs, un haut niveau d'urgence résulterait d'un déficit général de contrôle des réponses dominantes (Gay *et al.*, 2008), autrement-dit à l'incapacité d'empêcher la production d'une réponse rapide automatique lorsque le contexte l'exige pourtant.

Bien que nous ayons utilisé ici une méthodologie différente du chapitre précédent, nos données sont à nouveau compatibles avec l'idée selon laquelle la SCP-NST est étroitement associée aux capacités de contrôle proactif. Étant donné l'absence d'effet concernant la bande de fréquence *beta* dont le rôle semble crucial pour le contrôle inhibiteur proactif non sélectif (*cf.* pages 64, 87), il est tentant de supposer que **la SCP-NST n'influence qu'une partie des mécanismes proactifs toniques, à savoir les réseaux inhibiteurs locaux requis dans des situations de restriction d'action**. Il nous faut toutefois rester extrêmement prudent car nous mesurons ici l'activité cérébrale au repos et non dans une tâche testant directement les mécanismes inhibiteurs proactifs non sélectifs.

- **La capacité à mener à terme une tâche n'est pas liée à la modulation des capacités de contrôle inhibiteur proactif non sélectif de l'action**

Le manque de persévérance a été associé à une sensibilité anormale de l'interférence en mémoire de travail. D'après le modèle DMC (Braver, 2012; Braver, Gray, & Burgess, 2007; Irlbacher *et al.*, 2014), ce type d'interférence relève en partie du maintien d'un contrôle proactif.

Toutefois, nos données indiquent que le manque de persévérance est corrélé à l'augmentation de l'activité de basse fréquence induites par la SCP-NST dans un ensemble distribué d'aires cérébrales (occipitale, temporale, pariétale et frontale). Nous ne retrouvons donc pas les oscillations toniques caractéristiques du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. Dans le même ordre d'idée, des études indiquent que la persévérance ne relève pas d'un processus intentionnel mais de processus automatiques de résistance à l'interférence (Gay *et al.*, 2008 ; Philippe *et al.*, 2010) qui a elle-même été associée à l'activité *theta* (Heister *et al.*, 2013).

- **L'activité de repos *beta* générée par le cortex frontal médian n'est pas modulée par la SCP-NST**

Contrairement à notre prédiction, nous ne retrouvons pas de corrélation entre le niveau d'impulsivité et l'effet tonique de la SCP-NST sur les oscillations *beta*, en particulier sur les oscillations générées par le cortex frontal médian. Par contre, en l'absence de neurostimulation, les oscillations *beta* générées par cette structure sont spécifiquement corrélées au trait d'urgence négative.

- **Facteurs explicatifs de l'hétérogénéité des traits impulsifs des patients traités par SCP-NST**

La littérature fait état de plusieurs facteurs explicatifs de l'hétérogénéité de la symptomatologie impulsive après SCP-NST. Nous avons évalué l'influence de certains d'entre eux sur notre groupe de patients.

- **Traitement dopaminergique et autres caractéristiques cliniques**

La dopathérapie associée à la SCP-NST pourrait expliquer l'observation de comportements impulsifs (Castrियो *et al.*, 2014; Demetriades *et al.*, 2011). Nos données n'apportent pas d'argument en faveur de cette hypothèse puisque la dose journalière de traitement dopaminergique n'est pas corrélée à l'impulsivité clinique des patients. Nous rappelons que les patients sont testés avec leur traitement dopaminergique habituel : les doses et molécules sont donc variables ce qui peut nuire à la mise en évidence du rôle des traitements dopaminergiques sur l'impulsivité clinique des patients.

Nous ne retrouvons pas non plus de relation entre les traits d'impulsivité et les autres variables cliniques testées.

- **Localisation des contacts de stimulation**

La localisation des contacts de stimulation contribuerait à expliquer la présentation clinique des patients (Hershey *et al.*, 2008; Welter *et al.*, 2014). En particulier, la stimulation de fibres du territoire limbique du NST et une localisation ventrale sont toutes deux susceptibles de générer des comportements impulsifs (Demetriades *et al.*, 2011; Hershey *et al.*, 2008). Nos données n'apportent pas d'argument en faveur de cette hypothèse puisque les coordonnées des contacts de stimulation ne sont pas corrélées aux traits impulsifs. Il faut toutefois noter que la majeure partie des contacts de stimulation des patients de notre étude se trouve au niveau du territoire sensori-moteur. Il est donc possible que le peu de variabilité dans la localisation des contacts et la petite taille de l'échantillon testé ne permettent pas de mettre en évidence l'effet de la localisation des contacts de stimulation sur l'impulsivité clinique des patients. De plus, comme le soulignent Castrियो *et al.* (2014), la petite taille du NST rend très probable le fait que l'effet de la SCP se diffuse aux différents sous-territoires fonctionnels de ce noyau et complique donc l'observation de l'effet de la localisation des contacts de stimulation (*a fortiori* sur un petit échantillon).

- **Antécédents de comportements impulsifs - compulsifs pathologiques**

Les patients testés qui présentaient des CIC pathologiques avant l'opération ont des traits de personnalité plus impulsifs au moment de l'étude que ceux qui n'en présentaient pas. Il est intéressant de noter que l'effet est significatif pour les sous-scores d'urgence négative et positive. Or, c'est justement ce sous score qui est spécifiquement associé à la variation de la puissance de l'activité *alpha* due à la SCP-NST. Il semble donc que le lien entre traits impulsifs et effet cortical de la SCP-NST

pourrait être conditionné par la présence de CIC pathologiques préopératoires. Rodriguez-Oroz *et al.* (2011) ont déjà suggéré que l'activité fonctionnelle du NST dépend de la présence de CIC pathologique chez les patients.

L'ambiguïté de nos résultats n'est pas surprenante au regard des diverses hypothèses explicatives du lien entre les processus inhibiteurs et le trait d'urgence. Pour certains auteurs, l'urgence est indépendante de tout mécanisme émotionnel alors que pour d'autres la nature de ce lien pourrait dépendre du contexte émotionnel ou d'une réactivité émotionnelle anormale (Billieux *et al.*, 2010). Les manifestations d'urgence sous tendues par la capacité à inhiber une réponse en contexte émotionnel sont associées à des difficultés à prendre en compte la conséquence des actions (Cyders & Smith, 2008). Or, les CIC sont justement considérés comme des comportements addictifs et sont associés à une perturbation de la sensibilité à la récompense. En d'autres termes, le trait d'urgence pourrait rendre compte à la fois d'un dysfonctionnement du contrôle proactif et d'un dysfonctionnement du traitement de la récompense.

D'un point de vue clinique, nos résultats suggèrent que le comportement pré-opératoire pourrait prédire l'effet neurophysiologique de la SCP-NST. Leur interprétation physiopathologique est par contre délicate car les raisons de l'apparition des CIC n'est pas clairement élucidée (*cf.* page 116). Elle dépend en partie de l'utilisation de certains traitements dopaminergiques et vraisemblablement de la personnalité antérieure du patient (Voon & Dalley, 2011). Le premier facteur suggérerait l'existence d'interactions entre traitement dopaminergique et SCP-NST ; le second facteur peut laisser supposer à l'inverse que ce sont les traits de personnalité antérieurs du patient qui promeuvent de manière indépendante l'apparition de comportements particuliers sous dopathérapie et déterminent l'effet électro-physiologique de la SCP-NST. Les données recueillies dans cette étude ne permettent pas de choisir entre ces différentes hypothèses. Il est nécessaire de recueillir de manière longitudinale les traits de personnalité impulsifs des patients parkinsoniens pour éclaircir ce point.

2 EFFET DE LA SCP-NST SUR LES MÉCANISMES DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DANS UNE TÂCHE EXÉCUTIVE COMPLEXE (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°4)

Les données présentées dans la section précédente suggèrent que la SCP-NST n'influence pas l'activité *beta* générée par le cortex frontal médian qui constitue le substrat neurophysiologique clé du contrôle inhibiteur proactif. Toutefois, ces données sont recueillies de manière indirecte puisque nous évaluons l'activité corticale de repos. Elles apparaissent également contradictoires avec un certain nombre de données qui sont en faveur d'une telle modulation (vois ci-dessous). Pour lever cette ambiguïté, nous proposons d'évaluer directement le rôle de la SCP-NST sur le contrôle inhibiteur dans une tâche exécutive complexe de choix entre différentes règles d'action.

2.1 ARGUMENTS EN FAVEUR DU RÔLE DU NST DANS L'IMPLEMENTATION ET LE MAINTIEN DE RÈGLES D'ACTION

Le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans les situations exécutives complexes serait assuré par l'activité *beta* générée au niveau du cortex médian (cf. pages 64, 64, 71). Plusieurs arguments permettent de supposer que la SCP-NST pourrait moduler ce type de contrôle.

D'abord, même si leur modèle n'assume pas l'idée d'un rôle proactif du NST, (Frank, 2006; Frank *et al.*, 2007) ont démontré que la SCP-NST module le contrôle non sélectif de l'action dans les tâches exécutives hautement conflictuelles (Figure 16). Ensuite, l'activité *beta* générée par le NST est étroitement liée à la capacité à contrôler la production d'action, à la fois sur un mode proactif et sur un mode réactif (Bastin *et al.*, 2014; Benis *et al.*, 2014). La SCP-NST provoquerait également la diminution des oscillations *beta* (Kang & Lowery, 2014; Wingeier *et al.*, 2006). Enfin, le NST est fonctionnellement relié aux aires frontales médiales (Lambert *et al.*, 2012) et la SCP-NST aurait une action antidromique sur les axones afférents (Moran *et al.*, 2011), ce qui laisse supposer qu'elle pourrait moduler directement l'activité corticale. D'ailleurs, Thobois *et al.* (2007) montrent que dans une tâche complexe qui requiert l'inhibition d'une réponse automatique, la SCP-NST altère l'activité d'aires corticales frontales médiales qui se trouvent justement impliquées dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

Prises ensemble, ces données conduisent à suggérer que la SCP-NST est susceptible de moduler l'activité *beta* générée proactivement par le cortex frontal médian, dans les conditions de forte incertitude contextuelle liées à l'intégration des règles d'action de la tâche. Nous testons cette production au moyen de la tâche vocale présentée précédemment (cf. page 75).

- **Particularités de la production vocale après SCP-NST**

L'utilisation d'une tâche vocale chez des patients parkinsoniens neurostimulés peut paraître surprenante car il est admis que la SCP-NST semble à même d'altérer la production vocale des patients. Ce choix s'explique par la facilité d'apprentissage des règles d'action basées sur la dénomination orale de caractéristiques perceptives (cf. page 75). De plus, plusieurs éléments suggèrent que la nature vocale de notre tâche ne constitue pas un facteur confondant. Il a en effet été montré que la SCP-NST, bien que réduisant l'intelligibilité globale, améliore certains paramètres de la parole dont les délais de production (Gentil *et al.*, 2003 ; Pinto *et al.*, 2005) ; or c'est justement ce paramètre qui nous intéresse. De plus, les résultats de Pinto *et al.* (2004) suggèrent que la SCP-NST réduit la sur-activation de l'AMS et l'hypo-activation de la zone oro-faciale de l'aire motrice primaire lors de la production vocale ; ce qui est tout à fait compatible avec une réduction du contrôle inhibiteur proactif induite par la SCP-NST.

Hypothèse et prédictions :

- **Si le NST a un rôle inhibiteur proactif généralisable, alors sa stimulation devrait moduler les oscillations *beta* générées par le cortex frontal médian d'une façon qui explique la performance comportementale obtenue dans une tâche exécutive complexe.**

2.2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.2.1 PARTICIPANTS

Seize patients parkinsoniens traités par SCP-NST depuis au moins trois mois (groupe *DBS*, âge médian \pm intervalle interquartile 59 ± 17.5 ans, 3 femmes) et quinze participants contrôles (groupe *HC*, 56 ± 12 ans, 12 femmes) sont inclus dans l'étude. Tous les participants sont droitiers (score de latéralité d'Edinburgh supérieur à 0,5) et de langue maternelle française. Ils ont une vision normale ou corrigée et ne présentent pas de trouble du langage ou de dysarthrie majeure. Les principales caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens sont présentées dans le **Tableau 12**. Le consentement des participants est obtenu selon les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique en recherche biomédicale (Comité de Protection des Personnes sud-est IV, N° CPP 11/097).

2.2.2 MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION

Les patients parkinsoniens sont testés deux fois, lors de deux matins consécutifs (vers 9h), alors que la SCP-NST est en marche et à l'arrêt (conditions ON et OFF). Pour la condition OFF, le stimulateur est arrêté au moins 30 minutes avant le début de l'expérience. Le traitement dopaminergique habituel est maintenu à l'identique dans les deux conditions. L'ordre des conditions ON et OFF est contrebalancé entre les participants. Les participants contrôles ne sont testés qu'une seule fois.

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens traités par SCP-NST qui réalisent la tâche de sélection de règles d'action. Les coordonnées des contacts de stimulation et leur localisation fonctionnelle sont déterminées par la méthode décrite page 152.

Patient	Sex	Age years	DD years	DM mg/day	LED mg/day	UPDRS III		Predominant symptoms	DRS	TSS months	Stimulation Parameters			Coordinates			Functional location	
						ON	OFF				LS plot/Hz/ μ s/V	RS plot/Hz/ μ s/V	LS [x,y,z]	RS [x,y,z]	LS	RS	LS	RS
1	F	64	26	Am: 100; Rop: 8; L: 250	510	11	24	bradykinesia, freezing	133	28	3-/160/90/3.4	7-/160/90/2.9	[10.9 9.7 2.7]	[10.9 8.5 1.4]	AS	SM		
2	M	60	13	L: 850; E: 175; Rop: 12	1371	4	11	dyskinesia, postural instability	142	55	2-/130/60/3.5	6-/130/90/3.5	[12.9 8.9 3.6]	[11.6 8.3 1.5]	AS	SM		
3	M	58	10	Rot: 2; L: 250	310	29	59	dyskinesia, akinesia	135	56	1-/130/60/3.4	5-/130/60/3.5	[11.9 7.9 1.4]	[11.4 5.8 0.5]	SM	ZI		
4	M	58	12	L: 225	225	18	44	akinesia, postural instability	141	37	1-/130/60/3	5-/130/60/3.2	[11.5 7.4 4]	[11.1 7.4 3.7]	AS	SM		
5	F	59	10	-	0	10	30	dystonia, mild tremor	138	5	2-/130/60/2.1	10-/130/60/2.8	[13.2 9.3 1.3]	[13.7 7.2 2]	SM	SM		
6	F	64	23	L: 400; Rop: 8	560	20	24	dyskinesia	142	59	2-/130/60/3.5	5-/130/60/3	-	-	-	-		
7	M	57	15	L: 25	25	13	33	rigidity, bradykinesia	142	6	1-/130/60/3.6	10-/130/60/2.4	[10.4 7.2 1.8]	[10.4 7.7 0.7]	SM	SM		
8	M	44	9	L: 600	600	23	35	bradykinesia	137	28	3-/130/60/3.7	6-/130/60/2.9	[12.2 8.7 4.4]	[11.6 7.9 2.9]	ZI	ZI		
9	M	50	15	Rop: 8	160	6	18	dystonia	136	28	1-/130/90/3.3	6-/130/90/3.3	[11.2 7.3 2]	[12.2 9 2.2]	SM	SM		
10	M	51	8	L: 500; Rop: 24	980	6	30	dyskinesia, akinesia	136	48	2-/130/60/2	6-/130/90/3.7	[13.2 9 1.5]	[11.4 5.8 0.3]	ZI	SM		
11	M	59	9	L: 400; Ra: 1; Pr: 0.52	575	10	37	rigidity, mild tremor	130	7	3-/144/90/3.6	7-/144/60/2.5	[14.5 11.6 2.3]	[11.9 9.7 1.4]	SM	AS		
12	M	55	13	-	0	16	48	mild bradykinesia, mild freezing	141	24	2-/130/60/3.6	6-/130/60/3.3	[11.1 9.6 4.2]	[11.7 7.4 1.9]	AS	SM		
13	M	69	13	L: 300; Pr: 1.5	525	12	38	bradykinesia, freezing	142	65	3-/160/60/3.4	7-/160/60/2.6	[12.4 10.5 0.2]	[13.3 9.3 0.9]	SM	AS		
14	M	66	11	L: 300; Rop: 6; Am: 2	620	4	23	mild akinesia	140	45	2-/160/90/2.6	6-/160/90/2.4	[13.8 7.7 0.5]	[13.1 8.4 2.4]	ZI	SM		
15	M	65	11	L: 800	600	8	19	dyskinesia, akinesia	142	35	2-/70/60/4	5-/70/60/4.2	[11.7 8.4 3.6]	[10.3 6.3 3.5]	SM/AS	SM		
16	M	61	23	L: 375; E: 93.75	498.75	23	48	freezing, postural instability, hypertonia	138	15	2-/130/60/3	6-7- /130/90/2.8	[15.7 8.8 3.1]	[11.1 7.5 5.6] [10.4 6.7 7.1]	SN	SM		
median		59	12.5		517.5	11.5	31.5		139	31.5								
IQR		7.5	5		391.25	11	15.75		6	28								

DD = disease duration; UPDRS III = motor score at the Unified Parkinson Disease Rating Scale; DM = dopaminergic medication; L = levodopa; E=entacapone ; Am = amantatine; Pr = pramipexole; Ra = rasagiline; Rop = ropinirole; LED = levodopa equivalent dose (Tomlinson *et al.*, 2010); TSS = time since surgery; DRS=dementia rating scale (Mattis, 1976) ; M = male; F = female; TSS = time since surgery; LS = left side; RS = right side; SM = sensori-motor; AS = associative; ZI = zona incerta; SN = substantia nigra; IQR = interquartile range.

2.2.3 TÂCHE DE TEMPS DE RÉACTION DE CHOIX MANIPULANT LA SÉLECTION CONTEXTUELLE DE RÈGLES D'ACTION

- **Protocole expérimental**

La tâche expérimentale est détaillée page 75.

- **Traitement des données comportementales et analyses statistiques**

Pour s'affranchir de l'effet de changement de tâche, les essais qui suivent immédiatement un changement de tâche ont été retirés des analyses. De même, les essais corrects qui suivent immédiatement les réponses erronées ont été retirés des analyses afin de s'affranchir de l'effet classique de ralentissement des TR après la production d'une erreur.

Avant de réaliser les analyses statistiques, les TR situés parmi les 10% des valeurs les plus élevées et faibles de chaque condition expérimentale ont été retirés. Ensuite, le pourcentage de réponses correctes et les TR moyens par condition ont été calculés pour chaque sujet.

L'effet de la condition d'incertitude (*C-BLOCK* vs. *U-BLOCK*) sur le pourcentage de réponses correctes et les TR moyens a été estimé par la réalisation de tests T de Wilcoxon chez les participants contrôles, les patients alors que la stimulation est à l'arrêt (OFF), et les patients alors que la stimulation est en marche (ON). Des tests T de Wilcoxon sont également réalisés au sein du groupe de patients parkinsoniens pour évaluer l'effet de la SCP-NST (ON vs. OFF) dans la condition *C-BLOCK* et dans la condition *U-BLOCK*.

2.2.4 ANALYSE SPECTRALE DE LA PÉRIODE PRÉ-STIMULUS

- **Acquisition des données EEG**

Alors que les participants réalisaient la tâche de sélection de règles d'action, le système BiosemiTM ActiveTwo Mk2 (résolution 31.25nV) effectuait l'enregistrement des données EEG issues de 128 électrodes disposées selon les localisations standard des bonnets BiosemiTM ABC. Six électrodes externes additionnelles ont été ajoutées : quatre électrodes temporales (Coordonnées sphériques : Phi -103.5 Theta -18 -36, and Phi 103.5 Theta 18 36) et une électrode au niveau du bord extérieur de chaque œil (Phi 103.5 -103.5 Theta 81 -81). Les électrodes CMS et DRL du système ActiveTwo ont été utilisées comme référence. La tension des électrodes de mesure était maintenue en dessous de 20 mV. La fréquence d'échantillonnage à l'enregistrement était de 2048 Hz.

- **Prétraitement des données EEG**

Les premières étapes des traitements EEG et le filtrage des artefacts est réalisée grâce au *software* DBSFILT (<http://sourceforge.net/projects/DBSfilt/>; Lio, 2014). La majeure partie des

artefacts de stimulation est retirée grâce à l'utilisation de filtres Chebychev type II présentant les caractéristiques suivantes : 1) pour le filtre *Low-Pass* : fréquence de découpe : 35Hz, largeur de la bande de transition : 2Hz, atténuation : 160 dB ; ordre : 68 ; sections : 34 ; 1) pour le filtre *High-Pass* : fréquence de découpe : 0.75Hz, largeur de la bande de transition : 0.5Hz, atténuation : 160 dB ; ordre : 16 ; sections : 8.

Ensuite, pour supprimer les effets de transition des filtres au début et à la fin des séries temporelles, les trois premières et dernières secondes des données sont supprimés. Enfin, les artefacts de stimulation qui persistent au niveau des bandes de fréquence d'intérêt sont détectés grâce au filtre de Hampel (taille de la fenêtre : 1Hz, seuil : 1,2) (Allen *et al.*, 2010) et à l'identification automatique des *spikes* situés aux fréquences sous-multiples de la fréquence de stimulation (tolérance : 0.002 Hz ; coefficient maximum des sous-multiples : 5). Les données sont ensuite rééchantillonnées à 1024Hz et découpées pour former des *epochs* allant de -1500 à -1 ms avant l'apparition des *stimuli*. Les essais pour lesquels le participant donne une réponse fautive, les essais qui suivent immédiatement une erreur et les essais qui suivent immédiatement un changement de règle sont retirés avant de poursuivre les traitements.

- **Analyse en composantes indépendantes (ACI)**

Pour chaque participant, une ACI individuelle basée sur l'algorithme UW-SOBI (Belouchrani *et al.*, 1997; Yeredor, 2000) a été réalisée.

Trois-cent matrices de covariance décalées dans le temps sont calculées et une diagonalisation conjointe approximative est réalisée avec l'algorithme UWEGE (Tichavsky & Yeredor, 2009), ce qui permet d'identifier 143 CI par participant. Chacune d'entre-elles est ensuite inspectée manuellement. Les CI qui présentent des caractéristiques spatiales ou temporelles typiques de clignements ou mouvements d'yeux, d'artefacts cardiaques et d'autres bruits électriques sont supprimées (Delorme & Makeig, 2004; Delorme, Sejnowski, & Makeig, 2007).

Dans un second temps, deux ACI de groupe basées sur le même algorithme est réalisée pour obtenir une estimation directe des CI qui sont exprimées au niveau de la population de patients parkinsoniens et de participants contrôles (Eichele *et al.*, 2011).

- **Sélection et localisation des composantes indépendantes**

La sélection des CI est réalisée pour le groupe de participants contrôles et pour le groupe de patients parkinsoniens selon la méthode présentée page 77. Parmi les CI reproductibles identifiées, nous ne retenons ensuite que celles qui sont localisées au niveau du cortex frontal médian.

Pour cela, la distribution 3D des densités de courant des CI sélectionnées est estimée grâce au *software* sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Le modèle de tête utilisé pour cette analyse est obtenu en appliquant la méthode BEM au modèle MINI152 (Mazziotta *et al.*, 2001). La solution spatial 3D est restreinte à la matière grise corticale et est divisée en 6239 *voxels* avec une résolution spatiale de 5 mm. La solution sLORETA au problème inverse est calculée en utilisant un taux de régularisation de Tikhonov estimé pour un ratio Signal/Bruit de 10.

- **Estimation de l'activité spectrale et analyses statistiques**

Les poids des CI reproductibles estimées pour le groupe entier sont utilisés pour estimer la puissance du spectre de chaque participant via la transformation de Fourier, après multiplication par une fenêtre de Hamming de 800 ms. Pour chaque participant, les essais pour lesquels la puissance spectrale se situe parmi les 10% des valeurs les plus élevées et faibles sont retirés avant de calculer la puissance spectrale absolue dans les conditions *C-BLOCK* et *U-BLOCK*. La puissance spectrale relative est ensuite calculée pour chaque fréquence entre 2 et 30 Hz en divisant la puissance absolue de chaque fréquence par la somme de la puissance de l'ensemble des fréquences.

Les analyses statistiques des données EEG portent sur la puissance spectrale relative moyenne dans les bandes *delta/theta* (2-7 Hz), *alpha* (8-13 Hz), *beta-bas* (14-19 Hz) et *beta-haut* (20-30 Hz) pour chaque sujet et chaque condition expérimentale. Pour chaque CI reproductible et chacune des 4 bandes de fréquences, un test T de Wilcoxon est réalisé pour comparer la puissance spectrale relative dans la condition *C-BLOCK* et *U-BLOCK*. Une correction de Bonferroni est utilisée pour corriger les comparaisons multiples réalisées au sein du même spectre ($\alpha = 0.0125$). Des tests T de Wilcoxon sont également réalisés pour évaluer l'effet de la SCP-NST (ON vs. OFF) sur les conditions *C-BLOCK* et *U-BLOCK*.

2.3 RÉSULTATS

- **Résultats comportementaux**

Tous les participants obtiennent au moins 95% de bonnes réponses. Toutefois, le pourcentage de réponses correctes est plus faible dans la condition avec incertitude que dans la condition sans incertitude pour les participants contrôles (*C-BLOCK*: $100 \pm 0,67$ % vs. *U-BLOCK*: $98,99 \pm 0,83$ %, $T = 18$, $p < 0,05$), pour les patients alors que la stimulation est à l'arrêt (*C-BLOCK*: 100 ± 0 % vs. *U-BLOCK*: $98,14 \pm 1,85$ %, $T = 0$, $p < 0,001$) et pour les patients lorsque la stimulation est en marche (*C-BLOCK*: 100 ± 0 % vs. *U-BLOCK*: $98,77 \pm 1,13$ %, $T = 0$, $p < 0,001$). De plus, le pourcentage de réponses correctes est légèrement mais significativement plus faible dans la condition OFF que dans la condition ON pour les essais *U-BLOCK* ($T = 16$, $p = 0,01$) mais pas pour les essais *C-BLOCK* ($p = 1$).

Inversement, les TR sont plus longs en cas d'incertitude contextuelle que dans la condition de certitude pour les participants contrôles (*C-BLOCK*: $642,10 \pm 126,79$ ms vs. *U-BLOCK*: $805,60 \pm 107,92$ ms, $T = 0$, $p < 0,001$), pour les patients lorsque le stimulateur est à l'arrêt (*C-BLOCK*: $635,65 \pm 179,71$ ms vs. *U-BLOCK*: $839,80 \pm 182,68$ ms, $T = 0$, $p < 0,001$) et pour les patients lorsque le stimulateur est en marche (*C-BLOCK*: $660,49 \pm 110,83$ ms vs. *U-BLOCK*: $859,74 \pm 92,37$ ms, $T = 0$, $p < 0,001$). Par contre, les TR ne varient pas entre les conditions ON et OFF (*C-BLOCK* : $T = 55$, $p = 0,50$; *U-BLOCK* : $T = 62$, $p = 0,76$; **Figure 48**).

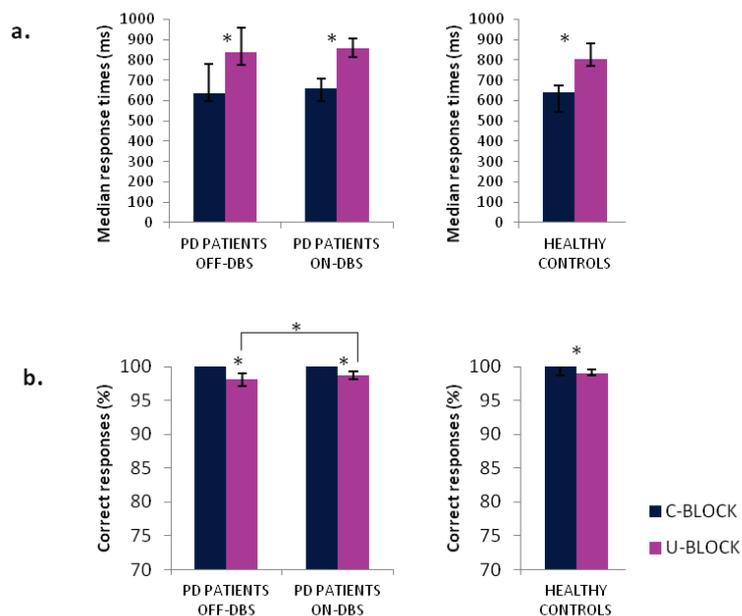


Figure 48 : Performance comportementales des patients traités par SCP-NST et des participants contrôles appariés en âge dans la tâche de sélection de règles d'action. a. Temps de réponse médian. b. pourcentage médian de réponses correctes ; les barres d'erreur représentent l'intervalle interquartile. *C-BLOCK* = la règle d'action est toujours la même ; *U-BLOCK* = la règle d'action varie en fonction des essais ; *DBS* = stimulation cérébrale profonde des noyaux sous thalamiques ; * = différences statistiquement significatives ($p < 0,05$).

- **Sélection et localisation des composantes indépendantes**

Vingt et une composantes sont considérées comme reproductibles dans le groupe contrôle et 18 dans le groupe de patients. Seulement six d'entre elles sont localisées au niveau du cortex frontal médian (HC group: IC6, IC11, IC18, and IC19; *DBS* group: IC2 and IC6 ; **Tableau 13**).

- **Résultats EEG**

Dans le groupe contrôle, l'activité spectrale relative précédant le *stimulus* est plus puissante dans la condition *U-BLOCK* que dans la condition *C-BLOCK* dans la bande de fréquence *beta* générée par la composante IC18 ($T = 8$, $p < 0,01$; **Figure 49** ; **Tableau 14**).

Une composante similaire est identifiée dans le groupe de patients mais son activité spectrale ne varie pas en fonction des conditions expérimentales ($p > 0.10$; **Figure 49**). Aucun autre effet n'atteint le seuil de significativité. En particulier, l'activité spectrale des deux sources frontales médiales identifiées dans le groupe de patients ne varie pas en fonction de la condition de stimulation pour les essais *C-BLOCK* (*delta/theta*: $T = 41$, $p = 0,16$; *alpha*: $T = 68$, $p = 1$; *low-beta*: $T = 62$, $p = 0,76$; *high-beta*: $T = 45$, $p = 0,23$ pour IC2 and *delta/theta*: $T = 68$, $p = 1$; *alpha*: $T = 48$, $p = 0,30$; *low-beta*: $T = 58$, $p = 0,61$; *high-beta*: $T = 64$, $p = 0,84$ pour IC6) et pour les essais *U-BLOCK* (*delta/theta*: $T = 41$, $p = 0,16$; *alpha*: $T = 63$, $p = 0,80$; *low-beta*: $T = 657$, $p = 0.57$; *high-beta*: $T = 56$, $p = 0,57$).

= 0,53 pour IC2 and *delta/theta*: T = 55, p = 0,50; *alpha*: T = 52, p = 0,41; *low-beta*: T = 56, p = 0,53; *high-beta*: T = 48, p = 0,30 pour IC6 ; **Tableau 14**).

Tableau 13 : Estimation de la localisation des composantes indépendantes reproductibles chez les participants contrôles et les patients parkinsoniens

	Independent component	MNI coordinates of maximal peak [x y z]			Brodmann's area corresponding to maximal peak	Gyri corresponding to probability map of activation
healthy controls	IC1	-20	0	-40	36	uncus
	IC2	-20	-100	10	19	middle occipital gyrus
	IC3	-35	5	-15	38	superior temporal gyrus
	IC4	30	-85	-15	18	right middle occipital gyrus
	IC5	-10	-100	-15	18	left lingual gyrus
	IC6	5	65	10	10	medial frontal gyrus
	IC7	-5	-60	55	7	<i>precuneus</i>
	IC8	-20	0	-40	36	uncus
	IC9	10	-50	55	7	right <i>precuneus</i>
	IC10	-35	40	-20	11	middle frontal gyrus
	IC11	5	65	5	10	medial frontal gyrus
	IC12	15	-100	15	18	cuneus
	IC13	-55	30	-5	47	inferior frontal gyrus
	IC14	-30	-50	60	7	left superior parietal lobule
	IC15	30	-95	-10	18	inferior occipital gyrus
	IC16	20	40	-25	47	orbital gyrus
	IC17	10	45	-25	11	rectal gyrus
	IC18	5	20	30	32	anterior cingulate gyrus
	IC19	-5	10	55	6	medial superior frontal gyrus
	IC20	70	-35	0	22	middle temporal gyrus
	IC21	40	-75	45	19	<i>precuneus</i>
PD patients	IC1	-5	-65	25	31	<i>precuneus</i>
	IC2	0	15	30	24	anterior cingulate gyrus
	IC3	-20	-100	0	18	middle occipital gyrus
	IC4	0	-60	50	7	<i>precuneus</i>
	IC5	-15	50	45	8	left superior frontal gyrus
	IC6	-5	50	-15	11	medial frontal gyrus
	IC7	-15	-10	-15	28	parahippocampal gyrus
	IC8	25	35	-25	11	inferior frontal gyrus
	IC9	5	-90	-20	18	lingual gyrus
	IC10	-15	-95	30	19	cuneus
	IC11	40	-85	-20	19	fusiform gyrus
	IC12	-10	-70	25	31	left <i>precuneus</i>
	IC13	-25	-95	-20	18	left fusiform gyrus
	IC14	-20	-60	-15	19	left fusiform gyrus
	IC15	10	-85	25	18	right cuneus
	IC16	-20	10	70	6	left superior frontal gyrus
	IC17	-30	-80	45	7	left parietal lobule
	IC18	35	-90	-20	18	inferior occipital gyrus

Tableau 14 : Puissance spectrale relative des composantes frontales médiales pendant la période pré-stimulus. *C-BLOCK* = la règle d'action est toujours la même ; *U-BLOCK* = la règle d'action change en fonction des essais ; θ/δ = de 2 à 7 Hz ; α = de 8 à 13 Hz ; low- β = de 14 à 19 Hz ; high- β = de 20 à 30 Hz ; IQR = intervalle interquartile ; T = valeur du test de Wilcoxon ; * = différences statistiquement significatives ($p < 0.0125$).

			Healthy controls				PD patients				
			OFF-DBS		ON-DBS						
			IC6	IC11	IC18	IC19	IC2	IC6	IC2	IC6	
θ/δ	<i>C-BLOCK</i>	median	0.097	0.096	0.082	0.065	0.074	0.094	0.071	0.095	
		IQR	0.024	0.020	0.019	0.021	0.022	0.023	0.023	0.025	
	<i>U-BLOCK</i>	median	0.099	0.095	0.081	0.064	0.072	0.092	0.074	0.093	
		IQR	0.015	0.015	0.018	0.022	0.020	0.016	0.028	0.016	
			T	57	45	28	36	49	49	56	63
			<i>p</i>	0.86	0.39	0.07	0.17	0.33	0.33	0.53	0.80
α	<i>C-BLOCK</i>	median	0.024	0.024	0.029	0.027	0.034	0.025	0.034	0.027	
		IQR	0.003	0.006	0.011	0.006	0.015	0.011	0.019	0.012	
	<i>U-BLOCK</i>	median	0.024	0.025	0.031	0.028	0.034	0.027	0.036	0.028	
		IQR	0.003	0.006	0.011	0.006	0.012	0.007	0.017	0.009	
			T	20	24	43	24	36	33	50	39
			<i>p</i>	0.02	0.04	0.33	0.04	0.10	0.07	0.35	0.13
low- β	<i>C-BLOCK</i>	median	0.018	0.018	0.021	0.029	0.020	0.017	0.020	0.018	
		IQR	0.005	0.006	0.009	0.010	0.013	0.005	0.010	0.006	
	<i>U-BLOCK</i>	median	0.017	0.018	0.022	0.030	0.020	0.018	0.022	0.018	
		IQR	0.003	0.004	0.008	0.007	0.010	0.007	0.008	0.005	
			T	56	45	8	45	56	63	43	55
			<i>p</i>	0.82	0.39	0.003*	0.39	0.53	0.80	0.20	0.50
high- β	<i>C-BLOCK</i>	median	0.014	0.016	0.015	0.024	0.016	0.015	0.019	0.013	
		IQR	0.007	0.008	0.004	0.013	0.003	0.007	0.009	0.004	
	<i>U-BLOCK</i>	median	0.014	0.016	0.017	0.024	0.017	0.016	0.018	0.014	
		IQR	0.004	0.005	0.007	0.009	0.007	0.006	0.011	0.005	
			T	55	54	46	47	59	52	46	44
			<i>p</i>	0.78	0.73	0.43	0.46	0.64	0.41	0.26	0.21

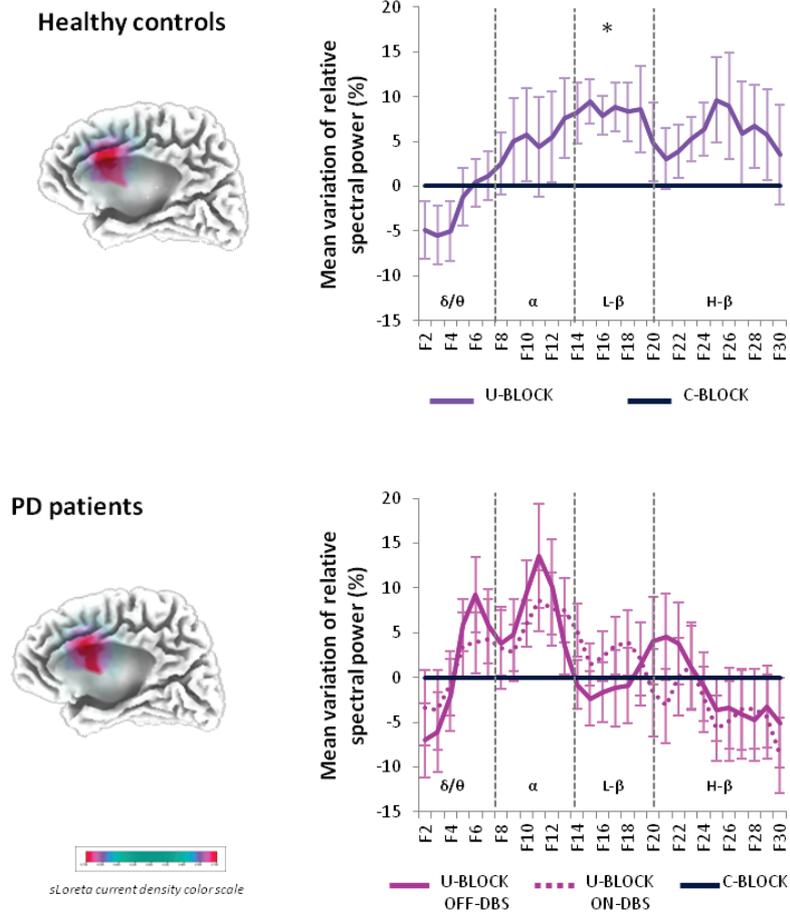


Figure 49 : Activité de la composante médiale frontale commune aux deux groupes avant l'apparition des stimuli de la tâche de sélection de règles d'action. À gauche : Carte de probabilité de la localisation des sources d'après sLORETA. À droite : Puissance spectrale relative normalisée de 2 à 30 Hz. Le pourcentage de variation de la puissance est calculé pour chaque participant par rapport à la puissance obtenue pour la condition *C-BLOCK*. Les barres représentent l'erreur standard. *C-BLOCK* = la règle d'action est toujours la même ; *U-BLOCK* = la règle d'action change en fonction des essais ; θ/δ = de 2 à 7 Hz ; α = de 8 à 13 Hz ; low- β = de 14 à 19 Hz ; high- β = de 20 à 30 Hz ; IQR = intervalle inter-quartile ; T = valeur du test de Wilcoxon ; * = différences statistiquement significatives ($p < 0,0125$).

2.4 DISCUSSION : LA SCP-NST NE MODULE PAS LE CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF DANS UNE TÂCHE EXÉCUTIVE COMPLEXE

Tout d'abord, nos résultats confirment l'implication du contrôle inhibiteur proactif et non sélectif de l'action chez les participants sains âgés. En effet, l'activité *beta* générée par le cortex frontal médian avant l'apparition des *stimuli* est plus puissante alors que les TR sont

particulièrement longs lorsque l'incertitude contextuelle est importante. Nous répliquons donc le principal résultat obtenu chez des participants plus jeunes (*cf.* page 71)²³.

- **Les oscillations proactives *beta* frontales des patients parkinsoniens à l'arrêt de la SCP-NST ne varient pas en fonction de l'incertitude contextuelle**

Lorsque la stimulation est à l'arrêt, les patients parkinsoniens présentent comme les participants contrôle, un allongement du TR dans la condition d'incertitude contextuelle. Cependant, les résultats EEG ne sont pas similaires dans les deux groupes. Bien qu'une composante semblable à celle mise en évidence chez les sujets contrôles soit également observée chez les patients, son activité oscillatoire *beta* ne varie pas en fonction des conditions expérimentales. Cela laisse suggérer que la maladie de Parkinson perturberait les capacités d'implémentation du contrôle proactif dans des situations exécutives complexes. Ce résultat est en apparence compatible avec les données rapportées dans les précédentes sections mais cette interprétation se heurte aux résultats comportementaux. En fait, l'absence de comparaison directe entre les deux groupes incite à une très grande prudence quant aux conclusions à réaliser²⁴.

- **La SCP-NST n'influence pas les oscillations *beta* générées par le cortex frontal médian**

Le principal résultat de cette étude est que la SCP-NST ne module ni les oscillations médiales frontales ni les TR. Bien entendu, la réalisation d'inférences à partir de ce résultat nul doit être considérée avec précaution. Il est surprenant à deux égards.

D'abord, à l'instar des résultats rapportés dans le chapitre précédent, on s'attendait à ce que la SCP-NST réduise les TR mesurés dans notre tâche.

De nombreuses études retrouvent une influence significative de la SCP-NST sur la performance dans des tâches exécutives complexes manuelles ou vocales (Jahanshahi, 2013; Jahanshahi *et al.*, 2014). Celles-ci concernent toutes l'inhibition d'une réponse automatique ou la sélection d'une réponse sur la base de renforcements positifs. Ces processus ne sont pas impliqués dans notre tâche expérimentale puisque les deux règles d'action sont explicites et apprises de manière similaire. À notre connaissance, aucune étude publiée n'utilise un paradigme de *task switching* comme nous le faisons. Il est donc possible que la SCP-NST n'affecte tout simplement pas les mécanismes impliqués dans ce paradigme.

²³ Les résultats obtenus chez les contrôlés âgés n'est toutefois pas strictement identique que ceux présentés plus haut avec un groupe de participants plus jeune. Cette différence peut relever de l'effet du vieillissement normal sur les mécanismes de contrôle proactif. Des analyses supplémentaires – notamment l'inclusion de l'ensemble des participants contrôles dans l'ACI de groupe – sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

²⁴ La réalisation d'un tel contraste nécessiterait l'inclusion d'un groupe de patients parkinsoniens non stimulés et non traités pour s'affranchir de tout effet confondant lié à la chirurgie et la dopothérapie.

Ensuite, de nombreuses études suggèrent que la SCP pourrait réduire les synchronisations *beta* anormales qui auraient un rôle anti-kinétique dans la maladie de Parkinson (Benis *et al.*, 2014; Cassidy *et al.*, 2002; Gilbertson, 2005; A. Kühn *et al.* 2004; 2009; Lalo *et al.*, 2008; Lindenbach & Bishop, 2013; Little & Brown, 2014; Silberstein, 2005; Weinberger *et al.*, 2009). En fait, ces études mesurent principalement les oscillations sous-corticales et s'intéressent souvent à de larges bandes de fréquences incluant à la fois les oscillations *alpha* et *beta*. Des données récentes suggèrent d'ailleurs que l'effet thérapeutique de la SCP-NST au niveau cortical dépendrait plutôt de modulations *alpha* (Cao *et al.*, 2014; Lio, 2014). D'ailleurs, dans une étude en potentiels de champs locaux avoisinant le NST, Oswal *et al.* (2013) ne retrouvent pas de modulation proactive *beta* lorsque la charge cognitive de la tâche est importante. De même, les données rapportées dans la partie précédente suggèrent bien que l'effet clinique de la SCP-NST dépendrait des oscillations *alpha* plutôt que *beta*. Or, il s'avère que les oscillations *alpha* fronto-pariétales sont impliquées dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action de la restriction d'action mais pas de la sélection de règles d'action (*cf.* page 71-87). **L'effet proactif de la SCP-NST pourrait donc être spécifique aux situations de restriction d'action.**

En résumé :

- **L'utilisation de techniques de traitement du signal innovantes rend possible l'étude de l'effet neurophysiologique de la SCP-NST sur l'ensemble du cortex. Grâce à ces techniques, nous pouvons préciser le rôle de la SCP-NST et par extension du NST dans les mécanismes de contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action**
- **Nos données suggèrent que la SCP-NST modulerait l'activité d'une partie seulement de l'activité du réseau de contrôle (les oscillations *alpha* mais pas les oscillations *beta*). Elle influencerait le contrôle inhibiteur proactif dans des situations de restriction d'action plutôt mais pas dans des situations exécutives complexes basées sur la permutation aléatoire des règles d'action**
- **En conséquence, la SCP-NST ne participerait qu'à l'expression de comportements impulsifs spécifiques définis sous le terme de traits d'urgence.**

PARTIE 3 – SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

La conception traditionnelle sélective et réactive du contrôle exécutif de l'action est depuis quelques années nettement remise en cause. Ce type de processus ne correspondrait au mieux qu'à une partie des mécanismes engagés. Cependant, les travaux visant à expliquer la symptomatologie exécutive s'appuient quasi exclusivement sur ces modèles incomplets. Dans ce travail, nous avons utilisé un modèle récent alternatif – à savoir le modèle du contrôle inhibiteur proactif - pour revisiter les troubles exécutifs de la maladie de Parkinson. Il a été nécessaire, au préalable, de préciser la nature de cette fonction proactive et non sélective chez le sujet sain et de définir une méthode appropriée d'analyse de l'activité cérébrale pour l'appréhender convenablement. Finalement, les résultats recueillis tout au long de notre travail ouvrent des perspectives d'interprétation des mécanismes exécutifs dans le fonctionnement normal et pathologique qui dépassent le cadre de la maladie de Parkinson.

CHAPITRE 1 – LES MÉCANISMES NEUROCOGNITIFS DU CONTRÔLE DE L’ACTION REVISITÉS

Le modèle proactif non sélectif de l’action stipule qu’une inhibition active présente par défaut est levée suite à l’identification du *stimulus* d’intérêt pour que l’initiation du mouvement soit possible (Boulinguez *et al.*, 2008 ; Boulinguez *et al.*, 2009 ; Criaud *et al.*, 2012 ; Jaffard *et al.*, 2007 ; Jaffard *et al.*, 2008). L’exploration de l’activité EEG corticale a plus récemment permis de suggérer que le contrôle proactif atténue la réactivité aux *stimuli* et l’excitabilité des régions sensori-motrices avant même leur apparition (Albares *et al.*, 2014a ; Albares, 2014 ; Lio, 2014). Sa mise en évidence expérimentale ne concernait jusqu’à présent que les situations simples dites de restriction d’action manuelle. De plus, l’exploration de ses substrats physiologiques ne concernait que l’activité corticale. **Au cours de notre travail, nous avons testé sa généralisation à une tâche exécutive complexe non manuelle. Nous avons également appréhendé la nature de ses substrats neurochimiques et le rôle des ganglions de la base dans cette fonction.** L’ensemble des données recueillies contribue à revisiter les mécanismes neurocognitifs du contrôle de l’action. Pour la clarté de l’exposé, nous distinguons dans les paragraphes qui suivent trois niveaux d’analyse (*i.e.* cognitif, anatomo-fonctionnel, et neurochimique) qui sont en réalité complémentaires et interdépendants.

1 MODÉLISATION COGNITIVE DU CONTRÔLE DE L’ACTION : L’INHIBITION PROACTIVE NON SÉLECTIVE EST UN MÉCANISME EXÉCUTIF CENTRAL

- Un mécanisme à l’œuvre dans diverses situations exécutives

Si l’existence de diverses fonctions exécutives est communément admise, leur individuation et la formalisation des liens qu’elles entretiennent est loin d’être consensuelle. La question de l’inhibition est un exemple particulièrement significatif de cette situation. Les données que nous avons recueillies s’opposent à l’existence de mécanismes exécutifs strictement indépendants. Elles soutiennent au contraire l’idée selon laquelle un mécanisme exécutif de base est à l’œuvre dans un ensemble de situations exécutives variées. Le contrôle inhibiteur proactif est ainsi impliqué dans des situations de restriction d’action manuelle et des situations de sélection de règles d’action vocale. **Il s’agit donc d’un mécanisme exécutif central qui intervient quelle que soit la complexité de la tâche exécutive engagée et quel que soit l’effecteur.**

Toutefois, le fait que les substrats cérébraux retrouvés dans les deux tâches ne soient pas exactement les mêmes suggère qu’une partie des mécanismes proactifs repose aussi sur des processus spécifiques aux tâches engagées.

- **Un mécanisme en faveur d'une approche dynamique plutôt que hiérarchique des fonctions exécutives**

Contrairement aux modèles du fonctionnement exécutif basés sur une hiérarchisation anatomo-fonctionnelle qui décrivent l'enchaînement d'une cascade d'événements selon un axe rostro-caudal (*e.g.* Badre, 2008), nos données suggèrent qu'une fonction très précoce sous tendue par le cortex frontal médian serait impliquée dans des tâches aussi bien simples que complexes. Elles appuient une conception dynamique des fonctions exécutives.

Bien que nos données ne permettent pas de conclure sur les relations entre le contrôle proactif et les mécanismes réactifs du contrôle de l'action (nos analyses sont focalisées sur l'activité cérébrale précédant l'apparition des *stimuli*), elles sont largement compatibles avec l'existence de liens comme le rapportent les travaux d'Albares *et al.* (2014a) et de Lio (2014) et le modèle *DMC* (Braver, 2012; Braver, Gray, & Burgess, 2007). Par définition, les processus proactifs interviennent avant les processus réactifs et tous deux influencent le comportement. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse d'interactions entre processus proactifs et réactifs dans les situations exécutives complexes.

2 MODÉLISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE

2.1 LE CORTEX FRONTAL MÉDIAN : UNE STRUCTURE CLÉ DU CONTRÔLE INHIBITEUR

Les données que nous avons recueillies chez les sujets jeunes (*cf.* page 71) et plus âgés (*cf.* page 160) démontrent que **le cortex frontal médian, et plus particulièrement les oscillations *beta* générées par une zone située à la limite de l'AMS et du CCA, est la structure corticale centrale du contrôle inhibiteur proactif non sélectif de l'action, quelle que soit la complexité de la tâche.** On met donc en évidence la fonction inhibitrice de la zone corticale précisément identifiée dans la méta-analyse de Swick, Ashley, & Turken (2011) qui recherche le dénominateur commun entre différents paradigmes d'inhibition de réponse. En d'autres termes, cette zone corticale représenterait la structure clé du contrôle inhibiteur.

Par extension, nos données renforcent deux suggestions tirées de l'analyse de la littérature :

- les aires frontales latérales sont préférentiellement impliquées dans le contrôle réactif et/ou sélectif de l'action (Aron, Robbins, & Poldrack, 2014; Koechlin *et al.*, 2003; Badre *et al.*, 2008; Braver, 2012) et non dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action. En effet, bien que nous identifions des sources cérébrales frontales latérales dans nos études, leur activité oscillatoire n'est pas modulée par la variation du niveau de contrôle proactif non sélectif.

- le CCA caudal est plutôt impliqué dans le choix des actions en fonction de règles d'associations alors que le CMS est plutôt impliqué dans la restriction d'action (Lio, 2014 ; Brass *et al.*, 2013).

L'interprétation du rôle des structures retrouvées de manière récurrente dans la littérature mais que nous n'identifions pas dans nos données doit être faite avec prudence. Ainsi, nous n'avons

pas identifié le rôle de la région frontale médiale plus antérieure et plus dorsale pourtant repérée par différents travaux (Brass & Haggard, 2008; Jaffard *et al.*, 2008) comme une structure clé de de l'inhibition et de l'initiation de l'action. Ces études ont eu recours à l'IRMf alors que nous utilisons l'EEG. D'ailleurs, l'étude EEG de Lio (2014), ne retrouve pas non plus d'argument en faveur de l'implication de cette région. Il est donc possible que cette différence soit liée à la méthode d'analyse de l'activité corticale employée.

2.2 LE CORTEX CINGULAIRE ANTÉRIEUR : UNE STRUCTURE IMPLIQUÉE DANS DES MÉCANISMES TONIQUES ET GLOBAUX

Divers rôles exécutifs ont été attribués au CCA, il s'agit le plus souvent de fonctions phasiques réactives liées aux mécanismes d'adaptation et d'apprentissage (Botvinick *et al.*, 2004; Botvinick *et al.*, 2001; Hauser *et al.*, 2014; Holroyd & Coles, 2002; Pickering & Pesola, 2014; Quilodran, Rothé, & Procyk, 2008). Nos données ne permettent ni de renforcer ni de contester cette hypothèse puisque le modèle auquel nous nous référons ne s'intéresse pas spécifiquement à ce type de mécanisme.

Par contre, plusieurs études suspectaient fortement le rôle proactif du CCA dans une tâche exécutive complexe sans parvenir à le mettre systématiquement en évidence (Aarts *et al.*, 2008; Burgess & Braver, 2010; De Pisapia & Braver, 2006; Irlbacher *et al.*, 2014). Certains ont même avancé que le CCA aurait un rôle purement réactif et que la fonction proactive serait dévolue au CMS (Ullsperger & King, 2010). **Nos données permettent d'identifier le rôle du CCA dans les mécanismes inhibiteurs proactifs et non sélectifs.** Elles tendent donc à aller dans le sens des modèles de Dosenbach *et al.* (2007 ; **Figure 2**) et Brass et Haggard (2008 ; **Figure 14**) qui impliquent cette région dans des fonctions respectivement toniques et non sélectives.

2.3 LE *PRECUNEUS* ET LE NOYAU SOUS-THALAMIQUE : DES STRUCTURES AU CARREFOUR DES TRAITEMENTS EXÉCUTIFS ET SENSORI-MOTEURS

Dans une situation de restriction d'action, le rôle proactif du *precuneus* est rapporté de manière consistante (Ballanger *et al.*, 2009b; Jaffard *et al.*, 2008). De plus, **l'utilisation d'une technique de neurostimulation chez les patients parkinsoniens nous permet indirectement d'apporter des arguments en faveur de la participation du NST à ce mécanisme. Toutefois nos résultats n'apportent aucun argument en faveur de la participation de ces deux structures au contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans une tâche plus complexe de sélection de règles d'action.** Il est donc tentant de conclure au fait que la *precuneus* et le NST sont des structures spécifiquement impliquées dans le contrôle proactif lié à la restriction d'action.

Cette idée fait sens dans la mesure où le *precuneus* et le NST se situent fonctionnellement au carrefour d'aires impliquées dans des fonctions sensori-motrices d'une part et exécutives d'autre part. Le *precuneus* est en effet une structure pariétale médiale, qui se subdivise en plusieurs zones fonctionnelles et est richement connectée avec les aires frontales antérieures et les aires corticales postérieures (Cavanna & Trimble, 2006; Zhang & Li, 2012). Le NST, quant à lui, est une très petite structure sous-corticale qui se subdivise en trois territoires fonctionnels (limbique, associatif, sensori-moteur). Elle a pour particularité d'être impliquée à la fois dans la voie hyperdirecte à

laquelle un rôle exécutif est souvent attribué et dans la voie indirecte qui aboutit à la modulation de l'excitabilité des aires motrices corticales. En outre, la zone associative du NST projette sur le noyau moteur du thalamus (Lambert *et al.*, 2012). Tout porte donc à croire que le *precuneus* et le NST sont impliqués dans le contrôle proactif de la restriction d'action car ils permettent de moduler de manière anticipée la réactivité des zones sensorielles et motrices : ils l'atténueraient en cas d'incertitude contextuelle.

Par contre, dans une tâche de sélection de règles d'action, le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action n'aurait pas pour objectif de moduler le niveau de représentation d'un *stimulus* donné ou d'une réponse spécifique. Il n'est, en effet, pas souhaitable de laisser libre court aux automatismes sensori-moteurs quelle que soit la condition expérimentale, puisqu'une sélection entre plusieurs caractéristiques perceptives et plusieurs réponses possibles doit s'opérer dans tous les cas. Le contrôle proactif s'appliquerait donc plutôt à des traitements liés aux règles d'action dont l'utilisation est plus ou moins certaine en fonction des conditions expérimentales. Nos données contrastent donc avec les précédents travaux de la littérature attestant d'un rôle du NST dans les tâches exécutives complexes (Frank, 2006; Jahanshahi, 2013), laissant supposer que dans ce type de situation, son rôle puisse être purement réactif.

3 BASES NEUROCHIMIQUES DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF : DES MÉCANISMES NORADRÉNERGIQUES ?

Bien que de nombreux arguments indiquent que la dopamine influence le contrôle de l'action, nous avons montré que la modulation de l'activité dopaminergique par la dopathérapie chez les patients parkinsoniens n'influence pas les mécanismes de contrôle inhibiteur proactif non sélectif dans une situation de restriction d'action (*cf.* page 131). Bien entendu, les résultats que nous rapportons sont issus d'un contexte clinique particulier dans lequel les systèmes de neurotransmission sont perturbés de façon complexe. De plus, nous n'avons pas recueilli d'information concernant les bases neurochimiques impliquées dans le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans une situation exécutive complexe. À ce propos, une récente étude suggère que la performance obtenue dans un paradigme de changement de tâche est modulée par la tyrosine, qui a notamment pour effet d'augmenter le taux de dopamine cérébral (Steenbergen, Sellaro, Hommel, & Colzato, 2015). Nos résultats doivent donc être confirmés par la réalisation d'études complémentaires.

En tout état de cause, nos résultats conduisent à suggérer que le contrôle inhibiteur proactif serait sous la dépendance d'autres neurotransmetteurs. Il existe de fortes présomptions concernant le rôle de l'activité noradrénergique qui doit être exploré plus en détail.

4 VIEILLISSEMENT NORMAL DU CONTRÔLE PROACTIF DE L'INHIBITION NON SÉLECTIVE DE L'ACTION

Il n'aura échappé à personne que nous avons au cours de notre travail testé des participants contrôles d'âge différents dans la même tâche exécutive complexe. **Les analyses semblables mais indépendantes suggèrent que les substrats physiologiques du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action évoluent avec l'âge : il y a moins de sources cérébrales proactives qui réagissent à la modulation des conditions expérimentales dans le groupe plus âgé.** L'absence de comparaison directe appelle à une extrême prudence quant à l'interprétation de ce phénomène.

A ce sujet, la littérature rapporte des arguments en faveur d'un dysfonctionnement du contrôle proactif sélectif au cours du vieillissement normal. Les résultats sont toutefois peu clairs : certaines suggèrent une augmentation du contrôle proactif sélectif avec l'âge (Karayanidis *et al.*, 2011 ; Whitson *et al.*, 2014) alors que d'autres concluent à sa diminution (Kopp *et al.*, 2014 ; Jimura *et al.*, 2010). La question du vieillissement normal des mécanismes de contrôle proactif doit donc être approfondie.

✦ **Perspectives :** Nos données ouvrent donc la voie à de nouvelles d'études qui permettront notamment de répondre aux questions suivantes :

- **Comment les mécanismes proactifs non sélectifs interagissent-ils avec les mécanismes réactifs dans une tâche exécutive complexe ?**
- **Quel est l'effet du vieillissement normal sur le contrôle inhibiteur proactif et non sélectif de l'action ?**
- **Le rôle du NST dans les tâches exécutives complexes est-il purement réactif ?**
- **Quelles sont la bases neurochimiques du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action dans des situations exécutives complexes ?**

CHAPITRE 2 – CONSÉQUENCES ET PERSPECTIVES POUR LA COMPRÉHENSION ET LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON

“I remain convinced that the best environment for neuropsychological investigations is a clinical department where work on clinical and basic research problems can be mutually supportive. Mutually beneficial contacts between basic research works and clinicians also reduce the ethical problems of studying a devastating illness for reasons other than the direct benefit of the patient.”

Tim Shallice (1988)

1 PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DU CONTRÔLE DE L’ACTION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

1.1 LA RÉDUCTION DES ACTIONS : UNE ORIGINE EXÉCUTIVE PLUTÔT QUE MOTRICE ?

L’un des symptômes cardinaux de la maladie de Parkinson est la réduction des actions, désignée sous le terme générique d’akinésie. Cette pathologie est traditionnellement considérée comme motrice mais son spectre symptomatologique est en réalité beaucoup plus vaste.

Nos résultats indiquent que le contrôle inhibiteur proactif est perturbé dans la maladie de Parkinson. Les patients ne parviennent pas à lever le contrôle proactif de l’inhibition non sélective de l’action lorsque celui-ci n’est pas requis par le contexte expérimental ce qui conduit à un ralentissement des TR. La SCP-NST restaure cette faculté, mais uniquement lorsque la tâche est suffisamment simple pour mettre en jeu des automatismes sensorimoteurs. La dopathérapie ne permet pas d’amender ce dysfonctionnement (**Figure 50**). L’ensemble de ces résultats conduit à suggérer que **la réduction des actions observée dans la maladie de Parkinson relève en réalité de plusieurs phénomènes : un trouble exécutif non dopaminergique responsable d’une lenteur à l’initiation du mouvement (i.e. akinésie à proprement parler) et un trouble moteur dopaminergique responsable d’un ralentissement dans la réalisation du mouvement (i.e. bradykinésie).**

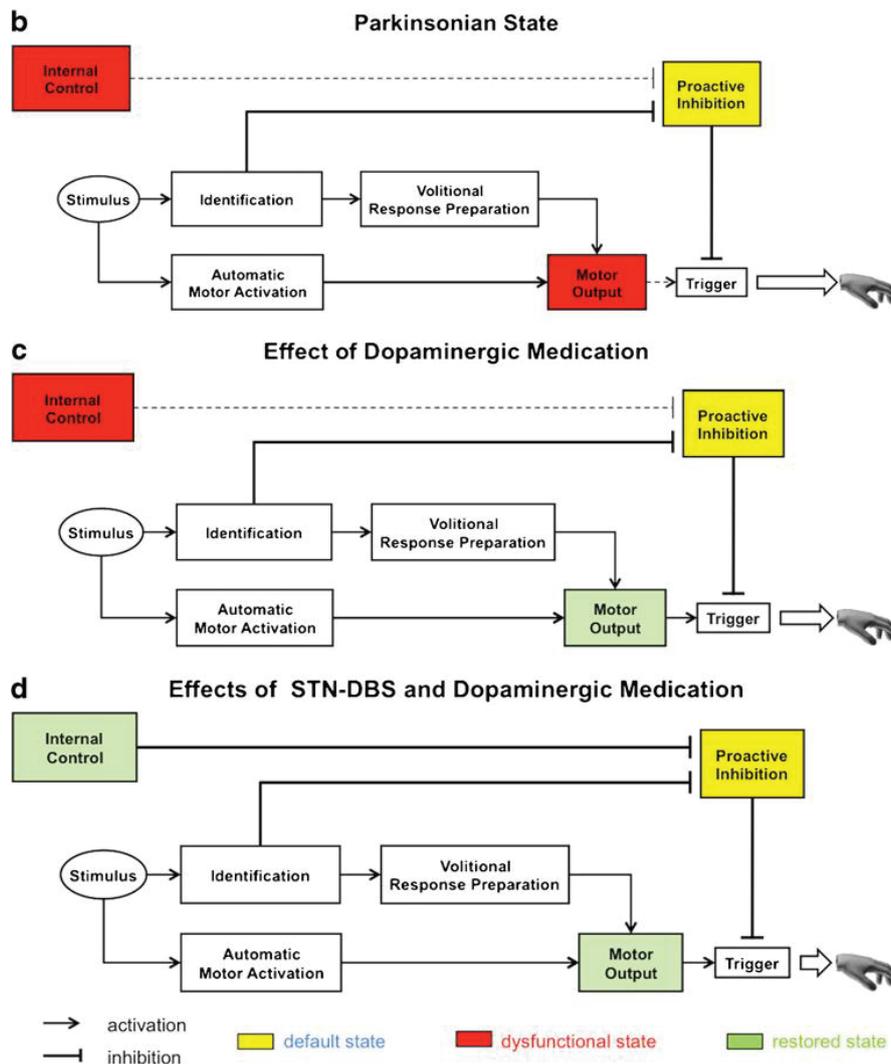


Figure 50 : Illustration schématique des effets respectifs de la médication dopaminergique et de la SCP-NST sur les capacités de contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson. B) Dans la maladie de Parkinson, les troubles de l'initiation des mouvements évalués via les temps de réponse et les omissions sont dus à deux types de dysfonctionnement : un effet global agissant sur les fonctions de sortie motrice et un effet exécutif agissant spécifiquement sur le contrôle interne de l'inhibition proactive. C) Le traitement dopaminergique restaure les fonctions de sortie motrice mais pas le contrôle proactif. D) la SCP-NST restaure spécifiquement le contrôle interne de l'inhibition proactive régulant le déclenchement de l'action. En d'autres termes, la SCP-NST permet aux patients de retrouver un état d' « automaticité auto-initiée ».

1.2 LES MULTIPLES FACETTES DES COMPORTEMENTS IMPULSIFS ET AKINÉTIQUES/APATHIQUES

Selon les récents travaux de synthèse de la littérature, l'impulsivité (Bari & Robbins, 2013; Billieux, Rochat, & Van der Linden, 2014) renvoie à une multitude de phénomènes. L'idée directrice de notre travail s'inscrit au contraire dans une démarche qui vise à rechercher les éventuels dénominateurs communs entre diverses manifestations comportementales. Nos données expérimentales ne vérifient que partiellement cette hypothèse. Leur confrontation à la littérature

existante conduit à supposer que les substrats physiopathologiques des comportements hyper-productifs et hypo-productifs dans la maladie de Parkinson présentent à la fois des similitudes et des différences.

- **Similitude des troubles neurocognitifs : l'axe quantitatif du contrôle de l'action**

Les données expérimentales que nous rapportons alimentent l'idée selon laquelle **l'activité du NST dans la maladie de Parkinson influence à la fois l'expression de l'akinésie/apathie motrice et des traits impulsifs d'urgence**. Elles appuient donc en ce sens l'idée selon laquelle les comportements hyper- et hypo-productifs des patients parkinsoniens correspondent aux deux extrêmes d'un même *continuum*.

- **Divergence des troubles neurocognitifs : l'axe qualitatif du contrôle de l'action**

Nous avons apporté des arguments en faveur d'une modulation du contrôle inhibiteur proactif par la SCP-NST mais pas la dopathérapie (*cf.* pages 132, 137). La littérature regorge pourtant de données indiquant que la déplétion dopaminergique et la dopathérapie favorisent respectivement l'expression de comportements hypo et hyper-productifs. Il est très probable que la dopamine influence des fonctions qui sont différentes de celle testée dans notre travail. De plus, nos données expérimentales rapportent des effets différenciés de la SCP-NST sur le contrôle inhibiteur selon que celui-ci s'applique à des réponses simples préprogrammées ou à des réponses complexes qui doivent être reprogrammées d'un essai sur l'autre en appliquant des règles d'action. **L'ensemble de ces éléments suggère que le dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif n'est pas le dénominateur commun des troubles exécutifs comme nous l'avions suggéré au départ de notre réflexion.**

Au final, il nous semble donc possible de distinguer les situations de restriction et de sélection d'actions dont les dysfonctionnements respectifs pourraient expliquer des comportements hyper- et hypo-productifs spécifiques dans la maladie de Parkinson (**Tableau 15**). Cette dichotomie grossière est bien entendue spéculative et doit encore être testée expérimentalement.

Tableau 15 : Proposition de classification des troubles du contrôle de l'action dans la maladie de Parkinson. Elle s'appuie sur la confrontation de nos résultats à divers travaux de la littérature. Ainsi, Antonelli *et al.* (2014) proposent que la stimulation de l'activité dopaminergique via des agonistes influence l'expression de choix impulsifs plutôt que d'actions impulsives. La distinction entre ces deux phénomènes est rapportée en dehors du contexte clinique particulier de la maladie de Parkinson (Bari & Robbins, 2013 ; Bross *et al.*, 2012 ; Fineberg *et al.*, 2014 ; Paterson *et al.*, 2012). Par ailleurs, la SCP-NST (qui, selon nous, influence les processus inhibiteurs dans des situations de restriction d'actions), n'influencerait pas le contrôle de l'action dans des tâches impliquant l'adaptation du comportement en fonction de la récompense obtenue (Czernecki *et al.*, 2002; Oyama *et al.*, 2011; Torta *et al.*, 2012).

Fonction cognitive	Restriction d'actions	Sélection d'action / Récompense ?
Substrat neurochimique	noradrénaline	dopamine
Comportement hyper-productif	traits impulsifs d'urgence	comportements impulsifs compulsifs
Comportement hypo-productif	akinésie/apathie motrice	apathie motivationnelle ?

2 (RE)DÉFINITION ET (RÉ)ÉVALUATION DES SYMPTÔMES

Les données rapportées tout au long de ce manuscrit soulignent la diversité des acceptations des symptômes et la variété des outils permettant leur évaluation. Cela provient de la divergence des niveaux d'analyse clinique, cognitif, physiologique. Pour autant, ceux-ci ont *in fine* le même objectif de compréhension du comportement humain. L'approche transversale que nous avons tenté d'adopter souligne l'importance de lever ces imprécisions terminologiques pour proposer des solutions thérapeutiques plus adéquates.

Il n'aura échappé à personne que nous fondons en partie notre hypothèse d'un dysfonctionnement du contrôle de l'action sur les données concernant l'apathie, l'akinésie, et l'impulsivité des patients parkinsoniens. La définition classique de ces symptômes est multidimensionnelle mais leur physiopathologie reste largement inconnue (Dujardin & Defebvre, 2012). Au cours de notre travail, nous nous sommes référés à un modèle neurocognitif précis qui nous a conduits au final à formuler des hypothèses explicatives ne concernant que certaines facettes des comportements étudiés.

Les outils de mesure clinique n'appréhendent pas systématiquement ces différentes facettes (*e.g.* score unique d'apathie dans l'échelle de Starkstein). La littérature utilise aussi différentes terminologies qui peuvent se recouvrir (*e.g.* akinésie et apathie motrice) ou s'appliquer à des concepts différents (*e.g.* le terme akinésie est parfois utilisé pour désigner la bradykinésie). Leur utilisation peut donc être source d'inconsistance. Ce n'est qu'à partir du moment où les symptômes sont clairement définis (en fonction des processus neurocognitifs engagés) et que des outils précis sont utilisés que l'objectivation d'un lien entre les multiples facettes de l'apathie/akinésie et d'impulsivité apparaît théoriquement possible (Figure 51). Ainsi, dans notre étude, la SCP-NST et la dopathérapie ont le même effet bénéfique sur le score moteur de l'échelle UPDRS alors qu'ils influencent vraisemblablement des processus neurocognitifs distincts. Toutefois, même dans ce cadre, l'interprétation de la symptomatologie parkinsonienne peut se révéler épineuse comme l'illustre nos données concernant l'influence des antécédents de CIC sur les traits d'urgence après SCP-NST. Nous ne contestons pas la pertinence clinique des échelles composites traditionnelles ; mais la définition précise des symptômes et l'utilisation d'outils d'évaluation des processus dysfonctionnels semblent indispensables pour cibler de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la connaissance de la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

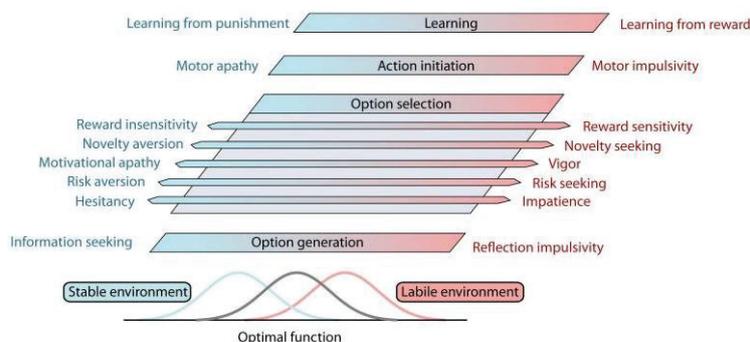


Figure 51: Proposition de correspondances entre les phénomènes apathiques et impulsifs en fonction des différents mécanismes neurocognitifs de contrôle de l'action selon Sinha, Manohar, & Husain (2013). Nous remarquons l'utilisation du terme d'apathie motrice pour qualifier le défaut d'initiation d'action que nous dénommons akinésie.

3 PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Nos données concourent à redéfinir certaines approches existantes ou esquisser de nouvelles stratégies thérapeutiques.

3.1 TECHNIQUES RÉÉDUCATIVES

Des méthodes rééducatives des troubles de la marche dans la maladie de Parkinson se basent sur l'utilisation d'indices visuels ou auditifs externes (Lim *et al.*, 2005; Spaulding *et al.*, 2013). Pour expliquer ce bénéfice, il a par exemple été proposé que le rythme de présentation des indices externes permet de restaurer la régularité temporelle des actions nécessaires à une activité aussi complexe que la marche (Nombela, Hughes, Owen, & Grahn, 2013). Les données que nous rapportons dans ce manuscrit suggèrent que **la présentation d'indices externes facilite la production d'action par rapport à une situation où l'action est auto-initiée**. Il s'avère justement que la difficulté à initier volontairement les pas est un facteur explicatif majeur de la perturbation de la marche (Hallett, 2008). En d'autres termes, l'utilisation d'indices exogènes permettrait de contourner l'implémentation excessive du contrôle proactif de l'action. Cette réinterprétation d'une partie des troubles à la marche en terme de dysfonctionnement du contrôle proactif est d'ailleurs compatible avec le fait que les troubles à la marche sont associés à l'existence de troubles exécutifs (Nutt *et al.*, 2011) et sont souvent peu dopa-sensibles. De plus, il a récemment été montré que l'indiciage auditif améliorerait la préparation des pas plutôt que leur exécution (Delval *et al.*, 2014). Ceci est compatible avec un effet sur les mécanismes préparatoires à la production d'une action.

Les perspectives apportées par notre travail en termes de prise en charge rééducative concernent donc plutôt la réinterprétation de phénomènes connus que la proposition d'une approche innovante. Elles sont néanmoins intéressantes dans le sens où elles conduisent à reconsidérer la distinction entre sphère cognitive et sphère motrice. Favoriser la communication entre les professionnels spécialistes de ces différentes sphères pourrait se révéler particulièrement enrichissant pour proposer une prise en charge globale adaptée au patient.

3.2 STIMULATION CÉRÉBRALE

- **Sélection des patients pour la SCP-NST**

Alors que la présence de CIC a longtemps été considérée comme une contre-indication à la SCP-NST, de récents travaux montrent qu'en réalité la chirurgie constituerait une solution à la prise en charge des patients qui ne supportent pas la réduction drastique de la dopa-thérapie (Eusebio *et al.*, 2013; Lhommée *et al.*, 2012). Il existe pourtant un certain nombre de données suggérant que la SCP-NST favorise aussi l'émergence de comportements impulsifs. Nous avons proposé que ces phénomènes relèvent en partie de substrats physiologiques distincts et/ou pourraient être favorisés, de manière indépendante, par les traits de personnalité antérieurs des patients. Cette hypothèse doit être étudiée au moyen d'une étude longitudinale. Il n'en reste pas moins que cette inconsistance est source de questionnement en pratique clinique.

Bien qu'elles ne proviennent que d'un échantillon restreint de patients, les données que nous avons recueillies dans ce travail apportent quelques informations qui peuvent se relever pertinentes au regard de cette problématique. Nous observons en effet : 1) une disparition des CIC après SCP-NST ; 2) des traits de personnalité plus impulsifs chez les patients qui présentaient des CIC avant la chirurgie mais ceux-ci restent globalement dans la norme; 3) une facilitation de la production des actions liée à la stimulation sans augmentation des erreurs d'anticipation. En somme, **nos données ne révèlent pas l'apparition de comportement impulsif pathologique après la SCP-NST** et tendent à confirmer son indication chez des patients présentant des CIC, à condition d'adapter en parallèle les traitements dopaminergiques (Castrìoto *et al.*, 2014).

- **Adaptation des cibles et paramètres de stimulation**

L'optimisation des traitements par stimulation cérébrale dans la maladie de Parkinson passe par l'analyse d'un feedback biologique pour adapter en temps réel les paramètres de stimulation. Les premières données recueillies suggèrent en effet que ce type d'approche permet d'optimiser l'effet de la SCP-NST (Beuter, Lefaucheur, & Modolo, 2014; Little *et al.*, 2013; 2014 ; **Figure 52**). Toutefois, le choix de la variable de contrôle idéale n'est pas aisé (Priori *et al.*, 2013). Le recours à des techniques moins invasives que la SCP-NST comme la stimulation transcrânienne (Brittain *et al.*, 2013) ou la stimulation directe du cortex moteur (Bentivoglio *et al.*, 2012; Canavero *et al.*, 2003; Strafella *et al.*, 2007) constitue également une perspective intéressante. Toutefois, les résultats cliniques concernant la stimulation corticale sont relativement hétérogènes (Beuter *et al.*, 2014) Nos données ouvrent des perspectives concernant les potentielles cibles corticales de la neurostimulation. Surtout, **la méthodologie que nous employons (EEG à haute résolution, techniques avancées de filtrage et de traitement des artefacts) permet l'identification précise des sites et modes d'action de la SCP-NST à un niveau cortical**. Lio (2014) a ainsi montré que l'amélioration du score moteur de l'échelle *UPDRS* lors de la mise en route de la SCP-NST dépend de la modulation des oscillations *alpha* au niveau de l'AMS. Face à l'hétérogénéité des troubles, l'établissement de liens directs entre la clinique (amélioration des symptômes moteurs, symptômes d'impulsivité dans notre étude) et l'effet cortical de la SCP-NST devrait permettre d'identifier des paramètres électrophysiologiques utiles pour adapter en temps réel les paramètres de stimulation (corticale ou sous-corticale) aux besoins spécifiques du patient.

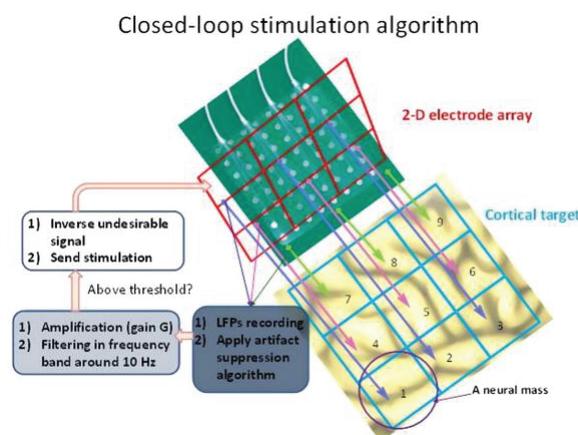


Figure 52 : Principe de stimulation en « boucle fermée » permettant d'adapter en temps réel les paramètres de stimulation du cortex. Illustration tirée de Beuter *et al.* (2014).

3.3 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES NON DOPAMINERGIQUES : LA PISTE NORADRÉNERGIQUE

L'intérêt des traitements pharmacologiques non dopaminergiques dans la maladie de Parkinson est de : 1) limiter le recours aux traitements dopaminergiques qui entraînent des effets secondaires à long terme et à haute dose ; 2) réduire les effets secondaires des traitements dopaminergiques ; et 3) prendre en charge les symptômes moteurs et non-moteurs dopa-résistants (Fox, 2013). Plusieurs pistes non dopaminergiques sont à l'étude (Devos *et al.*, 2013b). Nous avons mis en évidence que **les difficultés d'initiation de l'action des patients parkinsoniens ne sont vraisemblablement pas d'origine dopaminergique**. Nos données rapportées à d'autres travaux de la littérature permettent de suggérer le bénéfice potentiel des traitements noradrénergiques dans la maladie de Parkinson. Deux types d'indications thérapeutiques peuvent être envisagés.

Le premier concerne la réduction des comportements impulsifs, en particulier après SCP-NST. Actuellement, la stratégie thérapeutique privilégiée correspond à une diminution des traitements dopaminergiques, au risque de provoquer un syndrome de sevrage dopaminergique. L'utilisation temporaire de clonidine ou d'atomoxetine pourrait diminuer les comportements impulsifs tout en limitant ce syndrome de sevrage (Albares *et al.*, 2014b; Kehagia *et al.*, 2014b; Marsh *et al.*, 2009).

Le second concerne l'amélioration de l'initiation de l'action. Le méthylphénidate, qui agit à la fois sur les transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques est déjà connu pour améliorer les paramètres de la marche dont les phénomènes de *freezing* (Auriel *et al.*, 2006; Devos *et al.*, 2007; Moreau *et al.*, 2012; Pollak *et al.*, 2007). Les résultats d'Albares *et al.* (2014b) suggèrent un effet bénéfique potentiel des antagonistes des récepteurs *alpha 2* sur l'akinésie en général.²⁵

On remarquera que les trois traitements cités ici (méthylphénidate, atomoxetine et clonidine) ont des effets cliniques qui semblent paradoxaux au regard de leur action pharmacologique. Il est possible que l'implication du système noradrénergique dans la genèse de symptômes comportementaux dépende de la nature des mécanismes neurocognitifs sous-jacents. Par exemple, la clonidine pourrait agir sur les mécanismes proactifs du contrôle de l'action alors que l'atomoxetine pourrait avoir un rôle plutôt réactif (en tout cas, un éventuel effet proactif n'a jamais été rapporté). D'autres phénomènes viennent également compliquer l'interprétation de l'effet des traitements noradrénergiques : le dosage des traitements avec un probable effet en U de la stimulation noradrénergique et la nature des structures cérébrales visées. Par exemple, l'administration d'atomoxetine chez les sujets sains conduit à une dégradation du contrôle inhibiteur (Graf *et al.*, 2011) alors qu'elle améliore l'impulsivité des patients. De même, l'administration d'atomoxetine et de méthylphénidate dans différentes régions du noyau *accumbens* a des effets différents sur les comportements impulsifs (Economidou *et al.*, 2012). Enfin, il ne faut pas sous-estimer l'interaction du système noradrénergique avec les autres systèmes de neurotransmission et le peu de spécificité de certaines molécules. Le méthylphénidate agit par exemple sur le métabolisme dopaminergique (Devos *et al.*, 2013a). Tous ces éléments compliquent bien évidemment la mise au point d'une thérapeutique noradrénergique efficace pour prendre en charge les dysfonctionnements du contrôle

²⁵ Pour l'instant, leur effet connu chez l'animal (Bezard *et al.*, 1999; Buck, Voehringer, & Ferger, 2010; Savola *et al.*, 2003) et les patients parkinsoniens (Rascol *et al.*, 2001) concerne surtout les dyskinésies.

de l'action dans la maladie de Parkinson mais l'utilisation de modèles cognitifs affinés et de méthodes avancées d'enregistrement de l'activité cérébrale ne peuvent que contribuer à faire avancer la question.

✘ **Perspectives** : Nos données ouvrent donc la voie à de nouvelles études qui permettront notamment de répondre aux questions suivantes :

- Le *freezing* à la marche relève-t-il bien d'un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action ?
- L'activité dopaminergique module-t-elle l'expression de choix impulsifs plutôt que de réponses impulsives ?
- Quelle est la nature exacte du lien entre les traits cliniques d'impulsivité des patients présentant des CIC et ceux traités par SCP-NST ?
- Quels liens entretiennent le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action et les différentes facettes de l'apathie ?
- L'intérêt clinique des traitements noradrénergiques est-il confirmé ?

CHAPITRE 3 – TENTATIVE DE GÉNÉRALISATION DU MODÈLE DANS UN AUTRE CONTEXTE CLINIQUE : EXEMPLE DE LA SCHIZOPHRÉNIE (MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE N°5)

“The principal requisite in the knowledge of mental diseases is an accurate definition of the separate disease processes. In solution of this problem one must have, on the one hand knowledge of the physical changes in the cerebral cortex, and on the other of the mental symptoms associated with them. Until this is known we cannot hope to understand the relationship between mental symptoms of disease and morbid physical processes underlying them or indeed the causes of the entire disease process.” (Kraepelin, 1907).

La question du lien entre les symptômes et les processus pathologiques sous-jacents définie par Emil Kraepelin au début du XXème siècle reste pleinement d’actualité dans les approches neurocognitives actuelles de la schizophrénie. Cette pathologie chronique qui se manifeste typiquement au début de l’âge adulte sous la forme de symptômes psychiatriques est considérée comme une affection neuro-développementale causée par l’interaction de facteurs de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux. Bien qu’elle relève d’un cadre nosographique distinct de la maladie de Parkinson, les deux pathologies partagent certaines similitudes symptomatologiques. En particulier, la schizophrénie se caractérise par une hétérogénéité clinique allant d’un manque de spontanéité dans la production des actions à un défaut de contrôle des impulsions. En levant le voile sur l’existence de processus cognitifs largement ignorés jusqu’à présent, le modèle inhibiteur proactif non sélectif propose une réinterprétation d’une part de cette variabilité symptomatologique. Nous illustrons donc dans ce chapitre l’extension du domaine d’application du modèle proactif non sélectif à la schizophrénie. Nous verrons que nos données expérimentales nous conduisent, une fois encore, à discuter de la définition et de la mesure des symptômes.

1 LES PATIENTS SCHIZOPHRÈNES PRÉSENTENT DES SYMPTÔMES HYPO- ET HYPER-PRODUCTIFS QUI POURRAIENT RELEVER D'UN TROUBLE DU CONTRÔLE INHIBITEUR

1.1 HÉTÉROGÉNÉITÉ DES PRÉSENTATIONS CLINIQUES

D'un point de vue clinique, la schizophrénie se caractérise par un ensemble de symptômes - incluant délire, hallucination, désorganisation du discours et du comportement - qui ont des répercussions sur le fonctionnement social et les activités de la vie quotidienne. Ces symptômes se caractérisent par leur hétérogénéité. À la suite des travaux initiés par Kraepelin et Bleuler, des patterns de symptômes communs ont été recherchés pour établir des sous-groupes homogènes, comme on peut le retrouver dans les manuels diagnostics de référence. Toutefois, le diagnostic de ces sous-types de schizophrénie n'est pas toujours aisé, en particulier parce qu'ils sont instables dans le temps et peuvent coexister à un même moment chez un patient (Goghari, Sponheim, & MacDonald, 2010).

Une autre approche de la symptomatologie schizophrénique consiste en la description du niveau d'expression des divers symptômes. Cette perspective dimensionnelle ne vise pas à réduire l'hétérogénéité des présentations cliniques mais à rendre compte du spectre symptomatologique d'un patient à un moment donné. Elle passe par l'utilisation d'inventaires tels que la *Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1983)*, la *Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1981)* et la *Positive and Negative Syndromes Scale (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987)*. Les analyses factorielles réalisées dans ce cadre démontrent l'existence de trois dimensions symptomatologiques (Andreasen *et al.*, 1995; Buchanan & Carpenter, 1994; Grube, Bilder, & Goldman, 1998) : 1) Les symptômes positifs renvoient aux idées délirantes et hallucinations ; 2) Les symptômes négatifs renvoient à des comportements de retrait social, une anhédonie, un émoussement affectif, à une réduction du discours; 3) La désorganisation renvoie à l'expression d'affects inappropriés, au trouble de la pensée formelle, à des bizarreries comportementales. Par ailleurs, même si cela n'apparaît pas clairement dans les outils de référence cités ci-dessus, un certain nombre d'études font état d'un risque plus important de comportements agressifs ou violents (Soyka, 2011; Weiss, 2012), de comportements addictifs (Krystal *et al.*, 2006), et plus généralement de traits de personnalité impulsifs (Kumari *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2013; Zhornitsky *et al.*, 2012) parmi les patients schizophrènes que dans la population contrôle. La schizophrénie se caractérise donc par une grande variabilité clinique. Son spectre symptomatologique va d'un manque de spontanéité et un faible contrôle des impulsions ; autrement-dit, il inclut à la fois des comportements hyper-productifs et hypo-productifs prédits par le modèle du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action.

1.2 LES DYSFONCTIONNEMENTS NEUROCOGNITIFS AFFECTENT LE CONTRÔLE DE L'ACTION

- **Arguments neuro-anatomiques**

L'existence de dysfonctionnements cérébraux variés est rapportée dans la schizophrénie. En particulier, la maturation cérébrale des réseaux préfrontaux à la fin de l'adolescence et au début de

l'âge adulte serait anormale. Au niveau neurochimique, si la théorie d'un excès de l'activité dopaminergique a longtemps été prédominante, il est maintenant largement admis que de multiples systèmes de neurotransmission sont affectés, au nombre desquels on retrouve le glutamate et le GABA. À un niveau plus macroscopique, des anomalies comme l'élargissement des ventricules, la réduction du volume de matière grise (notamment frontale), et la perturbation de l'activation fonctionnelle ont été rapportées (*e.g.* Haller *et al.*, 2014).

Actuellement, la schizophrénie est surtout considérée comme une pathologie de la connectivité cérébrale (Haller *et al.*, 2014). À ce titre, une large série de travaux rapportent l'existence d'une perturbation de l'activité cérébrale intrinsèque dans la schizophrénie. Celle-ci se caractérise notamment par une perturbation de la connectivité du *DMN* et par la perturbation des réseaux sous-cortico-frontaux (Karbasforoushan & Woodward, 2013; Venkataraman *et al.*, 2012; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012). Or, ces structures sont partie prenante du réseau sous-tendant le contrôle inhibiteur proactif non sélectif de l'action (*cf.* page 64).

- **Arguments cognitifs**

Par ailleurs, l'existence de troubles cognitifs chez les patients schizophrènes est largement décrite. Ceux-ci sont d'ailleurs reconnus comme une caractéristique centrale de la pathologie (Kahn & Keefe, 2013; Kuperberg & Heckers, 2000; Strauss, 1993). Malgré la grande variabilité de leur nature et de leur sévérité en fonction des patients, la présence de troubles exécutifs fait consensus (Chan *et al.*, 2006; Reichenberg & Harvey, 2007).

Une rapide revue de la littérature du contrôle de l'action dans la schizophrénie montre que les patients ont des difficultés de production des actions volontaires (Bender *et al.*, 2013; Reuter, Jäger, Bottlender, & Kathmann, 2007), d'inhibition des réponses programmées (Hughes *et al.*, 2012; Nolan, D'Angelo, & Hoptman, 2011; Thakkar *et al.*, 2011; Weisbrod *et al.*, 2000) et de préparation anticipée à l'inhibition de réponse (Zandbelt *et al.*, 2011). La majorité de ces études s'appuie sur une conception réactive et sélective du contrôle de l'action. Une analyse plus détaillée met en évidence des données qui sont inconsistantes voire contradictoires. Prenons l'exemple de la tâche de Stop : certaines études sont en faveur d'un trouble de l'inhibition mais d'une préservation de la production d'action (Nolan *et al.*, 2011; Thakkar *et al.*, 2011) alors que d'autres résultats évoquent un ralentissement de la production d'action avec préservation des fonctions inhibitrices (Badcock *et al.*, 2002). À l'inverse, l'approche proactive non sélective, en stipulant que la production et l'inhibition d'actions sont influencées par le même mécanisme, suggère qu'un dérèglement de celui-ci peut donner lieu aux deux types de dysfonctionnements.

Il existe donc un faisceau d'arguments cliniques, cognitifs et neuroanatomiques en faveur d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif dans la schizophrénie.

1.3 COMPLEXITÉ DU LIEN ENTRE DYSFONCTIONNEMENT DU CONTRÔLE DE L'ACTION ET SYMPTÔMES CLINIQUES

L'hypothèse proactive suppose l'existence d'un lien direct entre trouble cognitif et symptôme schizophrénique (Gottesman & Gould, 2003; Kuperberg & Heckers, 2000; Strauss, 1993). En général, la littérature s'accorde pour dire qu'en effet, les symptômes exécutifs sont corrélés aux symptômes

négatifs et de désorganisation plutôt qu'aux symptômes positifs (Kuperberg & Heckers, 2000; O'Leary *et al.*, 2000). Toutefois, en ce qui concerne le domaine du contrôle de l'action, les études qui testent l'existence de liens entre cognition et symptômes cliniques sont peu nombreuses. Deux études associent les traits impulsifs mesurés par des auto-questionnaires à un défaut d'inhibition (Kaladjian *et al.*, 2011; Nolan *et al.*, 2011). Une étude récente fait le lien entre niveau élevé de traits impulsifs d'urgence, les comportements agressifs, et l'activité corticale au repos (Hoptman *et al.*, 2014). Ce type de lien n'est pas toujours retrouvé (Enticott, Ogloff, & Bradshaw, 2008). L'utilisation d'auto-questionnaires chez des patients qui ont généralement peu conscience de leurs symptômes est cependant questionnable²⁶. D'un autre côté, les symptômes négatifs sont souvent associés à des difficultés à initier des actions (Jogems-Kosterman *et al.*, 2001), à une perturbation de la production de mouvements fins (Bervoets *et al.*, 2013) et plus généralement à un ralentissement cognitif (*e.g.* Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007). D'autres études aboutissent à des résultats moins clairs. Clark *et al.* (2010) utilisent une méthode d'analyse factorielle qui montre que les déficits d'initiation et d'inhibition de réponse sont indifféremment associés aux symptômes négatifs et désorganisés. Ceux-ci sont pourtant très différents en termes de production d'action.

Cette observation remet en cause l'hypothèse d'un lien direct entre fonctionnement cognitif et symptôme clinique. Il pourrait être modulé par plusieurs facteurs comme les aspects sociaux ou les traitements antipsychotiques. Clark *et al.* (2010) propose par exemple que les comportements impulsifs sont mal acceptés socialement et pourraient conduire à un repli réactionnel. De plus, il est connu que les traitements antipsychotiques améliorent les symptômes positifs et la désorganisation (Remberk, Namysłowska, & Rybakowski, 2012) mais peuvent causer une somnolence, un ralentissement ou des signes extrapyramidaux (Artaloytia *et al.*, 2006; Chung *et al.*, 2012). Leur impact sur les fonctions cognitives est débattu ; il varie d'une accentuation à une légère amélioration en fonction des processus et des molécules testées (Bilder *et al.*, 2002; Keefe *et al.*, 2007; Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007; Remberk *et al.*, 2012).

Une vision plus extrême suggère que les capacités exécutives sont peu ou pas associées aux symptômes mesurés par les échelles cliniques traditionnelles. Une série de données démontre que le lien entre troubles cognitifs et dimensions désorganisée et négative est en réalité modeste. (Dominguez *et al.*, 2009; Van der Does *et al.*, 1993). Dans le même ordre d'idées, une étude récente montre que les échelles utilisées pour évaluer les symptômes négatifs et la cognition évaluent des construits distincts (Cruz *et al.*, 2013).

En somme, si l'approche neurocognitive de la schizophrénie est fondée sur l'existence de liens directs entre dysfonctionnements cérébraux et symptômes cliniques, leur mise en évidence apparaît complexe.

²⁶ Plus d'un tiers des patients schizophrènes inclus dans notre étude n'a pas une bonne conscience de ses symptômes au moment du test (score inférieur à 9 à l'échelle Birschwood insight Scale (Birchwood *et al.*, 1994) ; nous avons donc décidé d'exclure les auto-questionnaires réalisés des analyses.

Hypothèse et prédictions :

- **Si les troubles du contrôle inhibiteur proactif rendent compte des dimensions symptomatologiques de la maladie, alors nous devrions observer :**
 - **Une association les marqueurs comportementaux d'une implémentation excessive ou d'un défaut de levée du contrôle proactif et les symptômes négatifs.**
 - **Une association entre les marqueurs comportementaux d'un défaut d'implémentation ou d'une levée trop rapide de ce contrôle et les symptômes de désorganisation ou les symptômes positifs.**

2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

• Participants

Trente-quatre patients schizophrènes (SCHIZ : 13 femmes, 21 hommes, âge médian \pm intervalle interquartile : 37 \pm 15ans) et 31 participants contrôles sans antécédent de trouble psychiatrique (CTRL : 13 femmes, 18 hommes, 27 \pm 29 ans) sont inclus dans l'étude. Les participants n'ont pas de trouble visuel non corrigé, de symptôme neurologique, de dépendance à l'alcool ou aux drogues au moment de l'étude, et d'altération de l'efficacité intellectuelle selon l'estimation donnée par la version française du National Adult Reading Test (Mackinnon & Mulligan, 2005). Les patients remplissent les critères du DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000) pour la schizophrénie mais pas pour les autres diagnostics psychiatriques de l'axe I. Ils reçoivent tous un traitement antipsychotique et sont considérés comme stables au moment de l'étude. Les principales caractéristiques cliniques et démographiques des patients schizophrènes sont présentées dans le **Tableau 16**.

Le consentement des patients est obtenu en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole expérimental est approuvé par le comité d'éthique pour la recherche biomédicale (comité de protection des personnes Sud (Est IV, No. CPP 11/025).

• Évaluation des symptômes psychiatriques

Les symptômes psychiatriques sont évalués au moyen de la *SANS* (Andreasen, 1981) et de la *SAPS* (Andreasen, 1983). À partir de ces mesures, nous calculons un score de désorganisation (somme des sous-scores suivants : comportement bizarre, trouble de la pensée formelle, affect inapproprié, pauvreté du contenu du discours), un score de symptômes négatifs (somme des sous-scores suivants : amimie, diminution des comportements spontanés, pauvreté des gestes expressifs, absence de réponse affective, pauvreté du discours, barrage, augmentation de la latence des réponses, hygiène, anergie physique, intérêts et activités récréatifs, intérêt et activités sexuelles), et un score positif (somme des sous-scores suivants : hallucinations et délires).

Tableau 16 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients schizophrènes.

	sex	age (years)	SCL	length of the disease (months)	treatment		psychiatric symptoms		
					antipsychotic medication	chlorpromazine equivalency (mg/day)	negative symptoms	positive symptoms	desorganization
1	M	31	4	180	aripiprazole, cyamemazine	345.83	22	8	1
2	F	27	4	96	clozapine	500.00	43	53	21
3	F	49	2	360	haloperidol decanoate	755.50	21	46	12
4	M	49	1	-	-	-	-	-	-
5	M	27	3	72	clozapine	600.00	24	3	6
6	M	56	-	-	clozapine, loxapine	2100.00	16	29	2
7	F	44	3	264	olanzapine	200.00	31	48	22
8	M	41	3	72	olanzapine	400.00	65	65	64
9	M	34	4	144	risperidone	268.00	55	46	41
10	M	48	-	300	-	-	-	-	-
11	F	41	1	194	risperidone	357.00	30	17	20
12	M	47	4	336	clozapine	300.00	15	14	7
13	M	53	-	120	olanzapine	200.00	26	31	9
14	F	35	3	120	haloperidol decanoate	503.50	29	6	11
15	F	30	-	204	flupenxithol decanoate	510.00	-	-	-
16	M	45	3	108	risperidone	357.00	30	0	28
17	M	27	-	-	-	-	-	-	-
18	M	27	1	12	aripiprazole	200.00	37	19	5
19	F	46	4	216	olanzapine	100.00	19	9	10
20	F	34	1	204	clozapine	500.00	51	59	48
21	H	20	1		olanzapine	300.00	15	20	19
22	M	35	4	30	amisulpride	600.00	51	12	8
23	F	36	4	120	amisulpride, cyamemazine	1225.00	38	0	16
24	M	49	4	348	olanzapine	500.00	17	70	22
25	F	39	-	108	risperidone, cyamemazine	391.67	-	-	-
26	M	38	-	-	-	-	-	-	-
27	M	34	-	120	cyamemazine	400.00	17	47	14
28	M	32	2	132	-	-	-	-	-
29	F	44	1	132	cyamemazine	425.00	18	23	1
30	F	50	3	-	aripiprazole	133.33	28	14	14
31	M	33	3	36	-	-	33	0	1
32	F	39	4	216	clozapine	500.00	22	17	18
33	M	29	4	-	haloperidol decanoate	178.50	48	69	20
34	M	31	4	108	aripiprazole	200.00	-	-	-
median									
± IQR		37 ± 15	3 ± 2	132 ± 108		395.8 ± 267.8	33 ± 22	8 ± 18	12.5 ± 14

IQR = interquartile range; F = female ; M = male ; SCL = socio-cultural level (Poitrenaud, 1995); chlorpromazine equivalent dose (Kroken et al., 2009; Wood, 2003); clinical symptoms = score of the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Andreason, 1984) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreason, 1983); disorganization score = sum of bizarre behavior, positive formal thought, inappropriate affect, and poverty of content of speech subscores; negative score = sum of unchanging facial expression, decreased spontaneous movements, paucity of expressive gestures, affective nonresponsivity, poverty of speech, blocking, increased latency of response, grooming and hygiene, physical anergia, recreational interests and activities, and sexual interest and activity subscores; positive score = hallucination and delusion subscores; some data cannot be fulfilled because of technical problems

- **Tâche de détection de cible adaptée à la mise en évidence du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action**

La tâche expérimentale est décrite page **128** et dans la **Figure 36**.

3 ANALYSES STATISTIQUES

- **Caractéristiques démographiques**

Un test U de Mann-Whitney est utilisé pour vérifier l'absence de différence d'âge significative entre les patients schizophrènes et les contrôles. Des tests exacts de Fisher sont également réalisés pour vérifier l'absence de différence entre les groupes en ce qui concerne le sexe ratio et le niveau socio-culturel.

- **Effet de la schizophrénie sur les capacités de contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action**

Le niveau de contrôle proactif requis varie en fonction des différentes conditions expérimentales de la tâche. De plus, les TR et les taux d'erreurs ont des significations spécifiques par rapport à l'utilisation du contrôle proactif non sélectif. Des TR courts et un taux important d'anticipations indique l'absence de contrôle proactif alors que des TR longs indiquent sa présence. À partir des profils de performance retrouvés de manière consistante dans les études précédentes (Albares *et al.*, 2014b; Boulinguez *et al.*, 2009; Criaud *et al.*, 2012; Favre *et al.*, 2013; Jaffard *et al.*, 2007), il est théoriquement possible de prédire les profils de performance relevant d'un dysfonctionnement du contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action (**Figure 53**). D'un côté, le profil hyperéactif correspond à l'incapacité à se mettre dans une situation de contrôle proactif ou une levée anormalement rapide de ce contrôle. D'un autre côté, le profil hyporéactif correspond au maintien inapproprié du contrôle proactif.

La première étape des analyses consiste donc en la réalisation d'analyses individuelles pour pouvoir assigner chacun des participants à l'un des trois profils (hyperéactif, hyporéactif, normal). Les analyses sont réalisées sur le pourcentage total d'anticipation (fausses alarmes et TR inférieurs à 150 ms) et les TR après exclusion des essais pour lequel le TR excède 3 écart-types du TR moyen de la condition expérimentale. D'abord, nous considérons qu'un pourcentage d'anticipation supérieur à 10% est anormal puisque les participants sont entraînés à réaliser moins de 10% d'erreurs. Ensuite, des tests T de Wilcoxon avec des ajustements de Tuckey pour comparaison multiple ($\alpha = 0,016$) sont réalisés pour comparer les différents types d'essais de la tâche. Le résultat est utilisé pour assigner chacun des participants à l'un des profils de performance (**Figure 53**).

La seconde étape des analyses vise à déterminer si la distribution des participants dans les trois profils de performance est statistiquement différente pour le groupe contrôles et des patients schizophrènes. Nous utilisons pour cela un test exact de Fisher avec des ajustements de Tuckey pour comparaison multiple ($\alpha = 0,028$).

Le même test est utilisé pour évaluer l'effet de l'ordre de présentations des blocs sur la répartition des patients et des participants contrôles dans les trois profils de performance.

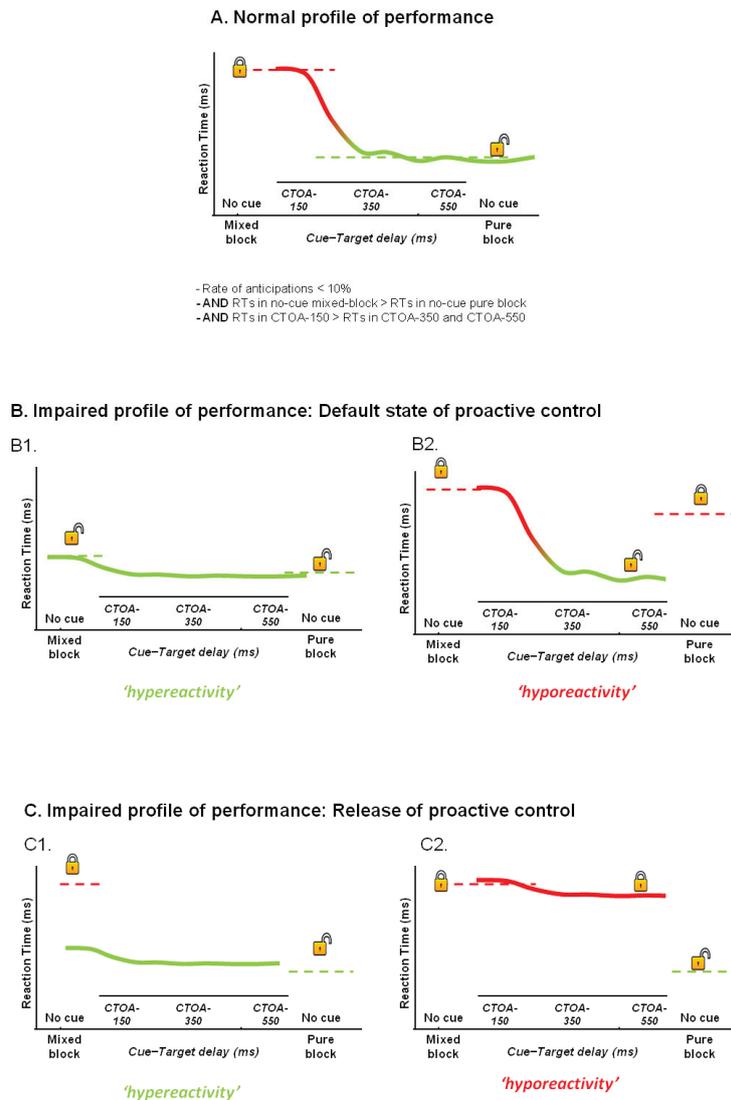


Figure 53 : Détermination du profil normal, hyporéactif et hyperéactif des participants dans la tâche de détection de cible. D'après Criaud *et al.* (2012) et Jaffard *et al.* (2007). **A) Profil normal** : la condition de certitude (pure block) correspond à un état de réactivité automatique aux *stimuli*. En condition d'incertitude (*MIXED* block), les réponses automatiques sont refreînées. La cible doit d'abord être identifiée pour que le contrôle proactif soit levé et que l'initiation du mouvement devienne possible. De fait, les temps de réponses pour essais sans signal avertisseur sont beaucoup plus lents que dans la condition de certitude. Si le signal avertisseur est présenté suffisamment à l'avance (environ 300 ms), le contrôle proactif peut être levé avant l'occurrence de la cible, c'est pourquoi les temps de réponse sont aussi rapides que dans la condition de certitude. L'utilisation de différents délais entre l'apparition du *stimulus* et de la cible permet d'estimer la dynamique de la levée du contrôle inhibiteur. **B) Profil anormal correspondant à une difficulté à implémenter le contrôle proactif en fonction du contexte** : soit le participant est incapable d'implémenter un contrôle proactif de l'action (situation B1 : les temps de réponses sont anormalement courts pour toutes les conditions expérimentales ou le taux d'erreurs d'anticipations est élevé), soit il est incapable de se mettre dans un état de réactivité automatique lorsque le contexte le permet pourtant (situation B2 : les temps de réponse pour la condition de certitude sont plus longs que pour les essais avec un long délai entre le signal avertisseur et la cible). **C) Profil anormal correspondant à une levée inadéquate du contrôle proactif** : soit le contrôle est très rapidement levé (situation C1 : les temps de réponse sont courts pour tous les essais avec signal avertisseurs), soit il est longuement maintenu (situation C2 : la présentation des signaux avertisseurs n'apporte aucun bénéfice sur les temps de réponse).

- **Effet du profil cognitif sur les caractéristiques cliniques des patients**

Dans le groupe de patients schizophrènes, des tests U de Mann-Whitney sont utilisés pour comparer les patients présentant un profil normal et hyperactif d'une part et ceux présentant un profil normal et hyporéactif d'autre part en ce qui concerne les caractéristiques cliniques (durée d'évolution de la maladie, dose journalière de traitement, symptômes négatifs, positifs et de désorganisation).

4 RÉSULTATS

- **Caractéristiques démographiques**

Les deux groupes de participants sont appariés en âge ($U = 419,4$, $p = 0,16$), niveau socio-culturel ($p = 0,15$) et sexe ($p = 0,80$).

- **Effet de la maladie sur les capacités de contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action**

Chacun des participants est assigné sans ambiguïté à un profil de performance. La répartition des patients schizophrènes dans les trois profils de performance diffère de la répartition des participants contrôles ($p = 0,002$). Des tests additionnels montrent que les patients schizophrènes sont plus assignés au profil hyperactif et moins assignés au profil normal que les contrôles ($p = 0,005$). Ils sont également plus assignés au profil hyporéactif et moins assignés au profil normal que les contrôles ($p = 0,014$; **Tableau 17**).

L'ordre de présentation des blocs d'essais n'influence pas la répartition des participants parmi les trois profils de performance (CTRL : $p = 1$; SCHIZ : $p = 0,30$; **Tableau 17**).

Tableau 17 : Répartition des participants dans les trois profils de performance.

	hyporeactivity	normal	hypereactivity
Effect of the disease			
Healthy controls	12.3 %	33.8 %	1.50 %
Schizophrenic patients	24.6 %	15.4 %	12.3 %
Effect of block presentation in healthy controls			
pure block – MIXED block	12.9 %	35.5 %	0.00 %
MIXED block – pure block	12.9 %	35.5 %	3.20 %
Effect of block presentation in schizophrenic patients			
pure block – MIXED block	11.8 %	17.6 %	11.8 %
MIXED block – pure block	32.4 %	14.7%	11.8 %

- **Effet du profil de performance sur les caractéristiques cliniques des patients schizophrènes**

Les patients présentant un profil hyperéactif et hyporéactif ne se distinguent pas des patients présentant un profil normal en ce qui concerne la durée d'évolution de la maladie, la dose journalière de traitement et les scores de symptômes négatifs, positifs et de désorganisation ($p > 0,17$; **Tableau 18**).

Tableau 18 : Effet du profil de performance sur les caractéristiques cliniques de la maladie.

	normal		hyporeactivity			hypereactivity		
	median	(IQR)	median	(IQR)	<i>p</i>	median	(IQR)	<i>p</i>
disease duration	157.56	(80.48)	164.50	(105.19)	0.80	160.00	(113.76)	0.77
chlorpromazine equivalency (mg/day)	394.40	(114.97)	556.62	(497.47)	0.82	309.17	(268.37)	0.19
negative score	41.50	(16.65)	34.53	(20.03)	0.33	30.80	(6.30)	0.17
positive score	12.33	(8.76)	14.80	(12.30)	0.85	7.80	(11.14)	0.27
disorganization score	18.33	(18.24)	15.13	(14.11)	1	11.00	(8.12)	0.65

IQR = interquartile range ; chlorpromazine equivalent dose (Kroken *et al.* 2009; Wood. 2003); Clinical Symptoms are evaluated by the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Andreasen. 1984) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen. 1983); disorganization score = sum of bizarre behavior, positive formal thought, inappropriate affect, and poverty of content of speech subscores; negative score = sum of unchanging facial expression, decreased spontaneous movements, paucity of expressive gestures, affective nonresponsivity, poverty of speech, blocking, increased latency of response, grooming and hygiene, physical anergia, recreational interests and activities, and sexual interest and activity subscores; positive score = hallucination and delusion subscores ; p = p -value of U Mann-Withney tests between normal and hyporeactive profile and between normal and hyperactive profile.

5 DISCUSSION : LES DYSFONCTIONNEMENTS DU CONTRÔLE INHIBITEUR PROACTIF SONT FRÉQUENTS MAIS NE SONT PAS ASSOCIÉS AUX DIMENSIONS SYMPTOMATOLOGIQUES

Nos résultats vont dans le sens d'une perturbation du contrôle proactif de l'action chez les patients schizophrènes mais ce dysfonctionnement ne semble pas associé aux symptômes cliniques évalués par la *SANS* (Andreasen, 1981) et la *SAPS* (Andreasen, 1983).

- **Variabilité observée dans la population contrôle**

Il faut d'abord remarquer que nous répliquons les résultats précédemment retrouvés concernant le profil dominant de performance dans la tâche de détection de cible dans la population contrôle (Boulinguez *et al.*, 2009; Criaud *et al.*, 2012; Favre *et al.*, 2013; Jaffard *et al.*, 2007). La majorité des participants contrôles (2/3) obtient en effet un profil de performance considéré comme normal. Toutefois, certains d'entre eux présentent un profil hyporéactif ou plus rarement hyperéactif.

Ce résultat est conforme aux observations déjà réalisées par (Criaud *et al.*, 2012). Il suggère que la modulation expérimentale du niveau de contrôle proactif échoue chez certaines personnes et/ou qu'un dysfonctionnement de ce mécanisme peut s'observer ponctuellement dans la population contrôlée.

- **Adaptation du niveau de contrôle exécutif au contexte**

Les patients schizophrènes ont plus fréquemment un profil hyporéactif et hyperéactif que les participants contrôlés. Ce résultat n'est pas dû à une fatigabilité plus importante qui se manifesterait par un effet de l'ordre de présentation des blocs. Il est également improbable qu'il s'explique par un trouble de l'attention soutenue qui est parfois retrouvé dans cette pathologie (Wang *et al.*, 2007). En effet, celui-ci se traduirait par une augmentation du nombre d'omissions ou un allongement généralisé des TR dans toutes les conditions expérimentales. Il s'avère que les analyses individuelles que nous menons conduisent à prendre en compte la variabilité des TR intra-sujet et permettent de s'affranchir d'un effet de ralentissement global. Nos résultats tendent également à écarter l'idée selon laquelle les traitements antipsychotiques influencent le profil de performance. Cependant, les patients sont testés avec leur traitement habituel, ce qui implique une grande variabilité de dosage et de molécule. Certaines données suggèrent en effet que l'effet des antipsychotiques typiques et atypiques sur les fonctions cognitives n'est pas le même (Sharma, 2002). La manipulation expérimentale de la présence des traitements serait nécessaire pour vérifier leur influence mais un tel design expérimental n'est pas aisé à mettre en œuvre dans le cadre de la schizophrénie. Quoiqu'il en soit, nos résultats suggèrent fortement que le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action est perturbé dans la schizophrénie.

En d'autres termes, la capacité à produire des actions des patients schizophrènes est partiellement dépendante de mécanismes qui interviennent avant l'apparition des *stimuli* d'intérêt. À notre connaissance, une seule étude publiée considère la participation de facteurs proactifs aux mécanismes de contrôle de l'action dans la schizophrénie (Zandbelt *et al.*, 2011). Les auteurs montrent que les patients schizophrènes ont du mal à adapter proactivement la production d'action en fonction des informations contextuelles mais, contrairement à nous, ils considèrent une forme sélective d'inhibition. Toutefois, les résultats de (Zandbelt *et al.*, 2011) et ceux que nous rapportons ici sont compatibles avec l'idée générale d'une perturbation de la capacité à recourir aux mécanismes exécutifs adéquats en fonction du contexte (Chambon *et al.*, 2008; Mann *et al.*, 2013).

- **Variabilité des dysfonctionnements du contrôle de l'action**

Les études précédentes suggèrent que les patients schizophrènes ont à la fois des difficultés d'initiation et d'inhibition de l'action (Badcock *et al.*, 2002; Hughes *et al.*, 2012; Jogems-Kosterman *et al.*, 2001; Nolan, D'Angelo, & Hoptman, 2011b). Nos résultats confirment l'existence de ces deux types de dysfonctionnement et permettent de suggérer que ces deux facettes sont liées à un même mécanisme cognitif. Ils pourraient donc rendre compte de la variabilité des dysfonctionnements du contrôle de l'action dans la schizophrénie. On remarquera que nos données suggèrent que les profils hyporéactifs sont plus nombreux que les profils hyperéactifs (47 vs. 24 % des patients). Il n'est toutefois pas question de tirer des conclusions quant à la prédominance d'un type de dysfonctionnement dans la schizophrénie. En effet, cette différence semble également présente chez

les participants contrôles (26 % vs. 3%) et pourrait donc refléter un phénomène général, qui n'est pas propre à la maladie. Il est également possible que le recrutement des patients schizophrènes soit biaisé vers les profils hyporéactifs à cause des contraintes liées à la réalisation de tâches expérimentales (les patients très impulsifs ne sont pas considérés comme aptes à entrer dans un tel protocole).

- **Relation entre le contrôle proactif de l'inhibition non sélective de l'action et les symptômes psychiatriques**

Contrairement à nos prédictions, nous ne retrouvons pas de lien évident entre le profil de performance dans notre tâche et les trois dimensions symptomatologiques évaluée par la *SANS* (Andreasen, 1981) et la *SAPS* (Andreasen, 1983). Ces résultats négatifs doivent être interprétés avec précaution mais certaines pistes peuvent être évoquées.

Par exemple, le lien entre contrôle de l'action et symptômes cliniques est sujet à de nombreuses interférences. Ainsi, Clark *et al.* (2010) émettent l'hypothèse selon laquelle les troubles cognitifs des patients schizophrènes empêchent une bonne intégration sociale. En réponse à cette exclusion sociale, ils réduiraient leur activité et manifesteraient des symptômes négatifs. D'autres facteurs pourraient intervenir, comme la durée d'évolution de la maladie ou les traitements. Nos données suggèrent qu'ils ne jouent pas de rôle significatif. D'ailleurs, les troubles cognitifs seraient relativement stables dans la schizophrénie (O'Donnell, 2007; Rund, 1998).

Une explication majeure pour expliquer la difficulté à faire le lien entre dysfonctionnements du contrôle de l'action et symptômes cliniques évalués par les échelles classiques est que les symptômes négatifs de la schizophrénie ne correspondraient pas à un concept unitaire (Kravariti *et al.*, 2012 ; Van der Does *et al.*, 1993). On peut dès lors se poser la question de la pertinence de telles échelles composites pour rendre compte avec précision des dysfonctionnements comportementaux (*e.g.* Cruz *et al.*, 2013; Dominguez *et al.*, 2009). Ce constat nous encourage à poursuivre notre démarche dans les pas de Trevor Robbins *et al.* (2012) :

« A key criticism of the main diagnostic tool in psychiatry, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM-IV), is that it lacks a biological footing. [...], we argue for a biological approach to psychiatry based on 'neurocognitive endophenotypes', whereby changes in behavioural or cognitive processes are associated with discrete deficits in defined neural systems. »

En résumé :

- **Nous apportons des données en faveur d'un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif de l'action dans la schizophrénie. Le lien avec les symptômes de cette maladie est par contre bien moins clair. Cet état de fait rappelle nettement les observations réalisées précédemment dans le cadre de la maladie de Parkinson et rend compte de la brèche existant entre les approches symptomatologiques et neurocognitives de la schizophrénie.**

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail a pour ambition de promouvoir et de contribuer à la circulation des connaissances entre le laboratoire et le chevet des patients. Il s'appuie sur la conviction que cette relation est à double sens. D'un côté, les dysfonctionnements neurocognitifs ne peuvent s'appréhender précisément que si les modèles théoriques du fonctionnement cognitif normal sont valides. De l'autre, la connaissance de la clinique est essentielle à l'élaboration de modèles théoriques du fonctionnement cognitif normal.

Dans cette perspective, notre démarche s'est d'abord fondée sur une analyse critique des concepts théoriques, des méthodes et des outils utilisés en laboratoire et en clinique. Sur la base de ces analyses, nous avons identifié un paradoxe majeur : l'initiation et la suppression de l'action entretiennent des liens étroits à bien des égards alors qu'elles sont par définition antinomiques. Prenant le contre-pied des approches classiques insistant sur la multiplicité des processus exécutifs, nous avons posé la question d'un éventuel dénominateur commun permettant de rendre compte d'une part de la variabilité des comportements dysexécutifs.

Nous avons ainsi eu recours à un modèle théorique original et novateur qui lève le voile sur des processus neurocognitifs encore méconnus. Nous avons étudié la fonctionnalité de ces processus dans le cadre de la pathologie exécutive au moyen d'outils avancés de mesure de l'activité cérébrale. En somme, tout au long de notre travail, nous avons cherché à faire dialoguer différents niveaux d'analyse du comportement, à savoir la description clinique, la fonction cognitive et le substrat neurophysiologique.

Les données recueillies permettent de faire avancer la modélisation cognitive du contrôle de l'action en objectivant l'existence d'un mécanisme exécutif central. Elles conduisent également à une meilleure compréhension d'une partie circonscrite de la symptomatologie dysexécutive et d'entrevoir ainsi des perspectives thérapeutiques plus ciblées.

En définitive, ce travail renforce notre conviction de l'intérêt d'une approche neurocognitive des troubles exécutifs survenant dans les pathologies neurologiques et psychiatriques.

RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60(3), 387–392.
- Aarsland, D., Marsh, L., & Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(15), 2175–2186. doi:10.1002/mds.22589
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(10), 1255–1263. doi:10.1002/mds.20527
- Aarts, E., Roelofs, A., & van Turenout, M. (2008). Anticipatory activity in anterior cingulate cortex can be independent of conflict and error likelihood. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(18), 4671–4678. doi:10.1523/JNEUROSCI.4400-07.2008
- Adam, J. J., Scholtissen, B., & Mari-Beffa, P. (2012). Response preparation in Parkinson's disease: automatic vs. controlled processing. *Acta Psychologica*, 139(3), 465–470. doi:10.1016/j.actpsy.2012.01.008
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*, 337(8753), 1321–1324.
- Ahlskog, J. E. (2011). Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. *Physiology & Behavior*, 104(1), 168–172. doi:10.1016/j.physbeh.2011.04.055
- Albares, M. (2014). Contrôle inhibiteur et initiation de l'action : un modèle théorique alternatif et des méthodes électroencéphalographiques avancées pour des perspectives cliniques dans la maladie de Parkinson, 228 p. Thèse de Neurosciences, Lyon 1.
- Albares, M., Lio, G., & Boulinguez, P. (*in press*). Tracking markers of response inhibition in electroencephalographic data: why should we and how can we go beyond the N2 component? *Rev Neurosci*.
- Albares, M., Lio, G., Criaud, M., Anton, J.-L., Desmurget, M., & Boulinguez, P. (2014a). The dorsal medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts: Evidence from combined fMRI and EEG studies. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.22567
- Albares, M., Thobois, S., Favre, E., Broussolle, E., Polo, G., Domenech, P., ... Ballanger, B. (2014b). Interaction of Noradrenergic Pharmacological Manipulation and Subthalamic Stimulation on Movement Initiation Control in Parkinson's Disease. *Brain Stimulation*. doi:10.1016/j.brs.2014.09.002
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1995). The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 18(2), 63–64.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119–146.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
- Alexopoulos, G. S., Hoptman, M. J., Yuen, G., Kanellopoulos, D., Seirup, J. K., Lim, K. O., & Gunning, F. M. (2013). Functional connectivity in apathy of late-life depression: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 149(1-3), 398–405. doi:10.1016/j.jad.2012.11.023
- Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Approche théorique des fonctions exécutives. In *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (Solal, pp. 9–42). Marseille: Godefroy O et les membres du GREFEX.
- Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Berrut, G., ... Le Gall, D. (2005). Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain and Cognition*, 57(1), 4–7. http://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.08.011
- Allcock, L. M., Rowan, E. N., Steen, I. N., Wesnes, K., Kenny, R. A., & Burn, D. J. (2009). Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(2), 110–115. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.010
- Allen, D. P., Stegemöller, E. L., Zadikoff, C., Rosenow, J. M., & MacKinnon, C. D. (2010). Suppression of deep brain stimulation artifacts from the electroencephalogram by frequency-domain Hampel filtering. *Clinical Neurophysiology*, 121(8), 1227–1232. doi:10.1016/j.clinph.2010.02.156
- Allport, D. A., Styles, E. A., & Hsieh, S. (1994). Shifting intentional set: exploring the dynamic control of tasks. In *Attention and performance XV* (Mit Press, pp. 421–452). Cambridge: C. Umulta, & M. Moscovitch (Eds).
- Altmann, E. M., & Gray, W. D. (2008). An integrated model of cognitive control in task switching. *Psychological Review*, 115(3), 602–639. doi:10.1037/0033-295X.115.3.602
- Amador, S. C., Hood, A. J., Schiess, M. C., Izor, R., & Sereno, A. B. (2006). Dissociating cognitive deficits involved in voluntary eye movement dysfunctions in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, 44(8), 1475–1482. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.015
- Amboni, M., Barone, P., Picillo, M., Cozzolino, A., Longo, K., Erro, R., & Iavarone, A. (2010). A two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(6), 800–802. doi:10.1002/mds.23033

- Amboni, M., Cozzolino, A., Longo, K., Picillo, M., & Barone, P. (2008). Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 395–400. doi:10.1002/mds.21850
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anang, J. B. M., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., ... Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253–1260. doi:10.1212/WNL.0000000000000842
- Andreasen, N. C. (1981). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)* (University of Iowa). Iowa.
- Andreasen, N. C. (1983). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* (University of Iowa). Iowa.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52(5), 341–351.
- Antonelli, F., Ko, J. H., Miyasaki, J., Lang, A. E., Houle, S., Valzania, F., ... Strafella, A. P. (2014). Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2499–2506. doi:10.1002/hbm.22344
- Antonini, A., Siri, C., Santangelo, G., Cilia, R., Poletti, M., Canesi, M., ... Barone, P. (2011). Impulsivity and compulsivity in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(3), 464–468. doi:10.1002/mds.23501
- Appelbaum, L. G., Boehler, C. N., Davis, L. A., Won, R. J., & Woldorff, M. G. (2014). The dynamics of proactive and reactive cognitive control processes in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(5), 1021–1038. doi:10.1162/jocn_a_00542
- Ardid, S., & Wang, X.-J. (2013). A tweaking principle for executive control: neuronal circuit mechanism for rule-based task switching and conflict resolution. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(50), 19504–19517. doi:10.1523/JNEUROSCI.1356-13.2013
- Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P.-M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., ... groupe évaluation comportementale de la maladie de Parkinson. (2009a). [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Revue Neurologique*, 165(11), 845–856. doi:10.1016/j.neurol.2009.06.003
- Armstrong, I. T., Chan, F., Riopelle, R. J., & Munoz, D. P. (2002). Control of saccades in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 49(2), 198–201.
- Arnsten, A. F. (1997). Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 11(2), 151–162.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55–68. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.024
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2424–2433. doi:10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(14), 3743–3752. doi:10.1523/JNEUROSCI.0519-07.2007
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–177. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185. doi:10.1016/j.tics.2013.12.003
- Artaloytia, J. F., Arango, C., Lahti, A., Sanz, J., Pascual, A., Cubero, P., ... Palomo, T. (2006). Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 488–493. doi:10.1176/appi.ajp.163.3.488
- Auriel, E., Hausdorff, J. M., Herman, T., Simon, E. S., & Giladi, N. (2006). Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Clinical Neuropharmacology*, 29(1), 15–17.
- Averbeck, B. B., O'Sullivan, S. S., & Djamshidian, A. (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 553–580. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153705
- Badcock, J. C., Michie, P. T., Johnson, L., & Combrinck, J. (2002). Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychological Medicine*, 32(2), 287–297.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423.
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 193–200. doi:10.1016/j.tics.2008.02.004
- Ballanger, B., Criaud, M., Poisson, A., Metereau, E., Redouté, J., Ibarrola, D., Broussolle, E., Thobois, S., Boulinguez, P. (2014). Noradrenergic modulation of movement initiation control in Parkinson's disease: A pharmacological fMRI study with clonidine. *Movement Disorders*, 29(S1):S134-135.

- Ballanger, B., Gil, R., Audiffren, M., & Desmurget, M. (2007). Perceptual factors contribute to akinesia in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 179(2), 245–253. doi:10.1007/s00221-006-0783-1
- Ballanger, B., Jahanshahi, M., Broussolle, E., & Thobois, S. (2009a). PET functional imaging of deep brain stimulation in movement disorders and psychiatry. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(11), 1743–1754. doi:10.1038/jcbfm.2009.111"
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., ... Strafella, A. P. (2009b). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Annals of Neurology*, 66(6), 817–824. doi:10.1002/ana.21795
- Balleine, B. W., & O'Doherty, J. P. (2010). Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 48–69. doi:10.1038/npp.2009.131
- Balleine, B. W., Delgado, M. R., & Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(31), 8161–8165. doi:10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007
- Bandini, F., Primavera, A., Pizzorno, M., & Cocito, L. (2007). Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(6), 369–371. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.07.011
- Barbey, A. K., Krueger, F., & Grafman, J. (2009). Structured event complexes in the medial prefrontal cortex support counterfactual representations for future planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364(1521), 1291–1300. http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0315
- Barch, D. M. (2001). Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict: Effects of Response Modality and Processing Domain. *Cerebral Cortex*, 11(9), 837–848. doi:10.1093/cercor/11.9.837
- Bardinet, E., Bhattacharjee, M., Dormont, D., Pidoux, B., Malandain, G., Schüpbach, M., ... Yelnik, J. (2009). A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, 110(2), 208–219. http://doi.org/10.3171/2008.3.17469
- Bar-Gad, I., Morris, G., & Bergman, H. (2003). Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in Neurobiology*, 71(6), 439–473. doi:10.1016/j.pneurobio.2003.12.001
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.005
- Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., ... Weintraub, D. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 9(6), 573–580. doi:10.1016/S1474-4422(10)70106-X
- Barratt, E. S. (1994). Impulsiveness and aggression. In *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment* (University of Chicago Press, pp. 61–79). Chicago, IL: Monahan JHJS.
- Bastin, J., Polosan, M., Benis, D., Goetz, L., Bhattacharjee, M., Piallat, B., ... David, O. (2014). Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Translational Psychiatry*, 4, e439. doi:10.1038/tp.2014.73
- Bastos-Leite, A. J., Ridgway, G. R., Silveira, C., Norton, A., Reis, S., & Friston, K. J. (2014). Dysconnectivity Within the Default Mode in First-Episode Schizophrenia: A Stochastic Dynamic Causal Modeling Study With Functional Magnetic Resonance Imaging. *Schizophrenia Bulletin*. doi:10.1093/schbul/sbu080
- Bechara, A., & Van Der Linden, M. (2005). Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Current Opinion in Neurology*, 18(6), 734–739.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7–15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(4), 159–162; discussion 162–164. doi:10.1016/j.tics.2005.02.002"
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck Depression Inventory-II (The Psychological Corporation). San Antonio TX: The Psychological Corporation.
- Beckmann, M., Johansen-Berg, H., & Rushworth, M. F. S. (2009). Connectivity-Based Parcellation of Human Cingulate Cortex and Its Relation to Functional Specialization. *Journal of Neuroscience*, 29(4), 1175–1190. doi:10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7(6), 1129–1159.
- Belouchrani, A., Abed-Meraim, K., Cardoso, J.-F., & Moulines, E. (1997). A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 45(2), 434–444. doi:10.1109/78.554307
- Belujon, P., Bezard, E., Taupignon, A., Bioulac, B., & Benazzouz, A. (2007). Noradrenergic modulation of subthalamic nucleus activity: behavioral and electrophysiological evidence in intact and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(36), 9595–9606. doi:10.1523/JNEUROSCI.2583-07.2007
- Benazzouz, A., Mamad, O., Abedi, P., Bouali-Benazzouz, R., & Chetrit, J. (2014). Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnagi.2014.00087

- Bender, J., Reuter, B., Möllers, D., Kaufmann, C., Gallinat, J., & Kathmann, N. (2013). Neural correlates of impaired volitional action control in schizophrenia patients. *Psychophysiology*, 50(9), 872–884. doi:10.1111/psyp.12060
- Benis, D., David, O., Lachaux, J.-P., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., ... Bastin, J. (2014). Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage*, 91, 273–281. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.070
- Bentivoglio, A. R., Fasano, A., Piano, C., Soleti, F., Daniele, A., Zinno, M., ... Cioni, B. (2012). Unilateral extradural motor cortex stimulation is safe and improves Parkinson disease at 1 year. *Neurosurgery*, 71(4), 815–825. doi:10.1227/NEU.0b013e318266e6a5
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391–431. doi:10.1007/s00213-006-0578-x
- Bervoets, C., Docx, L., Sabbe, B., Vermeylen, S., Van Den Bossche, M. J., Morsel, A., & Morrens, M. (2013). The nature of the relationship of psychomotor slowing with negative symptomatology in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. doi:10.1080/13546805.2013.779578
- Beuter, A., Lefaucheur, J.-P., & Modolo, J. (2014). Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson's disease: An alternative to deep brain stimulation? *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(5), 874–885. doi:10.1016/j.clinph.2014.01.006
- Bevan, M. D., Hallworth, N. E., & Baufreton, J. (2007). GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Progress in Brain Research*, 160, 173–188. doi:10.1016/S0079-6123(06)60010-1
- Bezard, E., Brefel, C., Tison, F., Peyro-Saint-Paul, H., Ladure, P., Rascol, O., & Gross, C. E. (1999). Effect of the *alpha* 2 adrenoreceptor antagonist, idazoxan, on motor disabilities in MPTP-treated monkey. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(7), 1237–1246.
- Bickel, S., Alvarez, L., Macias, R., Pavon, N., Leon, M., Fernandez, C., ... Litvan, I. (2010). Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(8), 535–539. doi:10.1016/j.parkreidis.2010.06.008
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., ... Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159(6), 1018–1028.
- Billieux, J., Chanal, J., Khazaal, Y., Rochat, L., Gay, P., Zullino, D., & Van der Linden, M. (2011). Psychological predictors of problematic involvement in massively multiplayer online role-playing games: illustration in a sample of male cybercafé players. *Psychopathology*, 44(3), 165–171. doi:10.1159/000322525
- Billieux, J., Gay, P., Rochat, L., & Van der Linden, M. (2010). The role of urgency and its underlying psychological mechanisms in problematic behaviours. *Behaviour Research and Therapy*, 48(11), 1085–1096. doi:10.1016/j.brat.2010.07.008
- Billieux, J., Rochat, L., & Van der Linden, M. (2014). L'impulsivité?: ses facettes, son évaluation et son expression clinique (Mardaga). Bruxelles.
- Billieux, J., Rochat, L., Ceschi, G., Carré, A., Offerlin-Meyer, I., Defeldre, A.-C., ... Van der Linden, M. (2012). Validation of a short French version of the *UPPS-P* Impulsive Behavior Scale. *Comprehensive Psychiatry*, 53(5), 609–615. doi:10.1016/j.comppsy.2011.09.001
- Billieux, J., Rochat, L., Rebetez, M. M. L., & Van der Linden, M. (2008). Are all facets of impulsivity related to self-reported compulsive buying behavior? *Personality and Individual Differences*, 44(6), 1432–1442. doi:10.1016/j.paid.2007.12.011
- Birchwood, M., Smith, J., Drury, V., Healy, J., Macmillan, F., & Slade, M. (1994). A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(1), 62–67.
- Bisaglia, M., Filograna, R., Beltrami, M., & Bubacco, L. (2014). Are dopamine derivatives implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Ageing Research Reviews*, 13, 107–114. doi:10.1016/j.arr.2013.12.009
- Blackwell, K. A., Chatham, C. H., Wiseheart, M., & Munakata, Y. (2014). A developmental window into trade-offs in executive function: the case of task switching vs. response inhibition in 6-year-olds. *Neuropsychologia*, 62, 356–364. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.016
- Bledsoe, J. C., Semrud-Clikeman, M., & Pliszka, S. R. (2013). Anterior cingulate cortex and symptom severity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 558–565. doi:10.1037/a0032390
- Boehler, C. N., Appelbaum, L. G., Krebs, R. M., Hopf, J.-M., & Woldorff, M. G. (2012). The influence of different Stop-signal response time estimation procedures on behavior-behavior and brain-behavior correlations. *Behavioural Brain Research*, 229(1), 123–130. doi:10.1016/j.bbr.2012.01.003
- Boelen, D. H. E., Allain, P., Spikman, J. M., & Fasotti, L. (2011). Script generation and the dysexecutive syndrome in patients with brain injury. *Brain Injury*, 25(11), 1091–1100. http://doi.org/10.3109/02699052.2011.608207
- Boertien, T., Zrinzo, L., Kahan, J., Jahanshahi, M., Hariz, M., Mancini, L., ... Foltyniec, T. (2011). Functional imaging of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(10), 1835–1843. doi:10.1002/mds.23788
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 564–573. doi:10.1016/j.bbr.2009.12.048

- Bonnelle, V., Leech, R., Kinnunen, K. M., Ham, T. E., Beckmann, C. F., De Boissezon, X., ... Sharp, D. J. (2011). Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(38), 13442–13451. doi:10.1523/JNEUROSCI.1163-11.2011
- Borghammer, P., Cumming, P., Aanerud, J., & Gjedde, A. (2009). Artefactual subcortical hyperperfusion in PET studies normalized to global mean: lessons from Parkinson's disease. *NeuroImage*, 45(2), 249–257. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.042
- Borst, G., Cachia, A., Vidal, J., Simon, G., Fischer, C., Pineau, A., ... Houdé, O. (2014). Folding of the anterior cingulate cortex partially explains inhibitory control during childhood: a longitudinal study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 9, 126–135. doi:10.1016/j.dcn.2014.02.006
- Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (2003). The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (65), 185–195.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546. doi:10.1016/j.tics.2004.10.003
- Botvinick, M., & Weinstein, A. (2014). Model-based hierarchical reinforcement learning and human action control. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1655). doi:10.1098/rstb.2013.0480
- Boucher, L., Palmeri, T. J., Logan, G. D., & Schall, J. D. (2007). Inhibitory control in mind and brain: an interactive race model of countermanding saccades. *Psychological Review*, 114(2), 376–397. doi:10.1037/0033-295X.114.2.376
- Boulinguez, P., Ballanger, B., Granjon, L., & Benraiss, A. (2009). The paradoxical effect of warning on reaction time: demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(4), 730–737. doi:10.1016/j.clinph.2009.02.167
- Boulinguez, P., Jaffard, M., Granjon, L., & Benraiss, A. (2008). Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: evidence from analysis of error distribution in simple RT. *Journal of Neurophysiology*, 99(3), 1572–1578. doi:10.1152/jn.01198.2007
- Bouquet, C. A., Bonnaud, V., & Gil, R. (2003). Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease using the Hayling task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(6), 751–760. doi:10.1076/jcen.25.6.751.16478
- Bouret, S., & Sara, S. J. (2005). Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences*, 28(11), 574–582. doi:10.1016/j.tins.2005.09.002
- Boy, F., Husain, M., Singh, K. D., & Sumner, P. (2010). Supplementary motor area activations in unconscious inhibition of voluntary action. *Experimental Brain Research*, 206(4), 441–448. doi:10.1007/s00221-010-2417-x
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003a). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121–134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003b). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 110(5), 517–536. doi:10.1007/s00702-002-0808-2
- Brass, M., & Haggard, P. (2008). The what, when, whether model of intentional action. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 14(4), 319–325. doi:10.1177/1073858408317417
- Brass, M., Lynn, M. T., Demanet, J., & Rigoni, D. (2013). Imaging volition: what the brain can tell us about the will. *Experimental Brain Research*, 229(3), 301–312. doi:10.1007/s00221-013-3472-x
- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 106–113. doi:10.1016/j.tics.2011.12.010
- Braver, T. S., Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2007). Explaining the many varieties of working memory variation: dual mechanisms of cognitive control. In *Variation in Working Memory* (Oxford University Press, pp. 76–106). New York: Conway, A.R.A., Jarrold, C., Kane, M.J., Miyake, A., Towse, J.N.
- Braver, T. S., Paxton, J. L., Locke, H. S., & Barch, D. M. (2009). Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(18), 7351–7356. doi:10.1073/pnas.0808187106
- Brittain, J.-S., Probert-Smith, P., Aziz, T. Z., & Brown, P. (2013). Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Current Biology: CB*, 23(5), 436–440. doi:10.1016/j.cub.2013.01.068
- Broeders, M., Velseboer, D. C., de Bie, R., Speelman, J. D., Muslimovic, D., Post, B., ... Schmand, B. (2013). Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(6), 695–708. doi:10.1017/S1355617713000295
- Brooks, D. J., Ibanez, V., Sawle, G. V., Quinn, N., Lees, A. J., Mathias, C. J., ... Frackowiak, R. S. (1990). Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology*, 28(4), 547–555. doi:10.1002/ana.410280412

- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., ... Goudriaan, A. E. (2012). The Relationship between Impulsive Choice and Impulsive Action: A Cross-Species Translational Study. *PLoS ONE*, 7(5), e36781. doi:10.1371/journal.pone.0036781
- Broussolle, E., Dentresangle, C., Landais, P., Garcia-Larrea, L., Pollak, P., Croisile, B., ... Comar, D. (1999). The relation of *putamen* and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 166(2), 141–151.
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(4), 357–363. doi:10.1002/mds.10358
- Brown, P. (2006a). Bad oscillations in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (70), 27–30.
- Brusa, L., Pavino, V., Massimetti, M. C., Bove, R., Iani, C., & Stanzione, P. (2013). The effect of dopamine agonists on cognitive functions in non-demented early-mild Parkinson's disease patients. *Functional Neurology*, 28(1), 13–17.
- Brusa, L., Tiraboschi, P., Koch, G., Peppe, A., Pierantozzi, M., Ruggieri, S., & Stanzione, P. (2005). Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 112(2), 231–237. doi:10.1007/s00702-004-0193-0
- Buchanan, R. W., & Carpenter, W. T. (1994). Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(4), 193–204.
- Buck, K., Voehringer, P., & Ferger, B. (2010). The $\alpha(2)$ adrenoceptor antagonist idazoxan alleviates L-DOPA-induced dyskinesia by reduction of striatal dopamine levels: an in vivo microdialysis study in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Journal of Neurochemistry*, 112(2), 444–452. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06482.x
- Buck, P. O., Wilson, R. E., Seeberger, L. C., Conner, J. B., & Castelli-Haley, J. (2011). Examination of the *UPDRS* bradykinesia subscale: equivalence, reliability and validity. *Journal of Parkinson's Disease*, 1(3), 253–258. doi:10.3233/JPD-2011-11035
- Buckner, R. L. (2013). The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 351–358.
- Bueno, V. F., da Silva, M. A., Alves, T. M., Louzã, M. R., & Pompéia, S. (2014). Fractionating Executive Functions of Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. doi:10.1177/1087054714545537
- Burgess, G. C., & Braver, T. S. (2010). Neural Mechanisms of Interference Control in Working Memory: Effects of Interference Expectancy and Fluid Intelligence. *PLoS ONE*, 5(9), e12861. doi:10.1371/journal.pone.0012861
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton tests. Technical report. (Thames Valley Compagny/Pearson Assessment). Bury St. Edmunds UK.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 4(6), 547–558.
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 64(5), 485–491. doi:10.1002/ana.21541
- Burrell, J. R., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: a review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(5), 684–693. doi:10.1002/mds.25872
- Burton, A. C., Nakamura, K., & Roesch, M. R. (2015). From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: Neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiology of Learning and Memory*, 117C, 51–59. doi:10.1016/j.nlm.2014.05.003
- Buschman, T. J., Denovellis, E. L., Diogo, C., Bullock, D., & Miller, E. K. (2012). Synchronous oscillatory neural ensembles for rules in the prefrontal cortex. *Neuron*, 76(4), 838–846. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.029
- Butterfield, L. C., Cimino, C. R., Oelke, L. E., Hauser, R. A., & Sanchez-Ramos, J. (2010). The independent influence of apathy and depression on cognitive functioning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 24(6), 721–730. doi:10.1037/a0019650
- Buzsáki, G., Kaila, K., & Raichle, M. (2007). Inhibition and Brain Work. *Neuron*, 56(5), 771–783. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.008
- Cai, W., Oldenkamp, C. L., & Aron, A. R. (2011). A proactive mechanism for selective suppression of response tendencies. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(16), 5965–5969. doi:10.1523/JNEUROSCI.6292-10.2011
- Cameron, I. G. M., Watanabe, M., Pari, G., & Munoz, D. P. (2010). Executive impairment in Parkinson's disease: response automaticity and task switching. *Neuropsychologia*, 48(7), 1948–1957. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.015
- Canavan, A. G., Nixon, P. D., & Passingham, R. E. (1989). Motor learning in monkeys (*Macaca fascicularis*) with lesions in motor thalamus. *Experimental Brain Research*, 77(1), 113–126.
- Canavero, S., Bonicalzi, V., Paolotti, R., Castellano, G., Greco-Crasto, S., Rizzo, L., ... Maina, R. (2003). Therapeutic extradural cortical stimulation for movement disorders: a review. *Neurological Research*, 25(2), 118–122. doi:10.1179/016164103101201238
- Cao, C., Li, D., Jiang, T., Ince, N. F., Zhan, S., Zhang, J., ... Sun, B. (2014). Resting state cortical oscillations of PD patients without and with Subthalamic deep brain stimulation, a MEG study. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. doi:10.1097/WNP.0000000000000137
- Carli, M., Evenden, J. L., & Robbins, T. W. (1985). Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. *Nature*, 313(6004), 679–682.

- Carli, M., Robbins, T. W., Evenden, J. L., & Everitt, B. J. (1983). Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behavioural Brain Research*, 9(3), 361–380."
- Carmichael, D. W., Pinto, S., Limousin-Dowsey, P., Thobois, S., Allen, P. J., Lemieux, L., ... Thornton, J. S. (2007). Functional MRI with active, fully implanted, deep brain stimulation systems: safety and experimental confounds. *NeuroImage*, 37(2), 508–517. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.058>
- Carr, L., Henderson, J., & Nigg, J. T. (2010). Cognitive control and attentional selection in adolescents with ADHD vs. ADD. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 39(6), 726–740. doi:10.1080/15374416.2010.517168
- Cassidy, M., Mazzone, P., Oliviero, A., Insola, A., Tonali, P., Di Lazzaro, V., & Brown, P. (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 6), 1235–1246.
- Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 287–305. doi:10.1016/S1474-4422(13)70294-1
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The *precuneus*: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 564–583. doi:10.1093/brain/awl004
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(9), 1272–1277. doi:10.1002/mds.21453
- Chamberlain, S. R., & Robbins, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(8), 694–718. doi:10.1177/0269881113480988
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H., ... Mattingley, J. B. (2006). Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 444–455. doi:10.1162/089892906775990606
- Chambers, C. D., Garavan, H., & Bellgrove, M. A. (2009). Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(5), 631–646. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016>
- Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J.-M., & Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 962–970. doi:10.1093/brain/awn032
- Chan, R. C. K. (2001). Dysexecutive symptoms among a non-clinical sample: A study with the use of the Dysexecutive Questionnaire. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, 92 Part 3, 551–565.
- Chan, R. C. K., Chen, E. Y. H., Cheung, E. F. C., Chen, R. Y. L., & Cheung, H. K. (2006). The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: a multiple single-case study design. *Schizophrenia Research*, 81(2-3), 173–189. doi:10.1016/j.schres.2005.08.011
- Chan, R. C. K., Huang, J., Guo, L., Cao, X., Hong, X., & Gao, Z. (2010). Executive control in schizophrenia in task involving semantic inhibition and working memory. *Psychiatry Research*, 179(3), 259–266. doi:10.1016/j.psychres.2009.07.014
- Chang, X., Shen, H., Wang, L., Liu, Z., Xin, W., Hu, D., & Miao, D. (2014). Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Research*, 1562, 87–99. doi:10.1016/j.brainres.2014.03.024
- Chao, H. H. A., Luo, X., Chang, J. L. K., & Li, C.-S. R. (2009). Activation of the pre-supplementary motor area but not inferior prefrontal cortex in association with short stop signal reaction time--an intra-subject analysis. *BMC Neuroscience*, 10, 75. doi:10.1186/1471-2202-10-75
- Chen, C.-Y., Muggleton, N. G., Tzeng, O. J. L., Hung, D. L., & Juan, C.-H. (2009). Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex. *NeuroImage*, 44(2), 537–545. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.005
- Chen, J. J., & Marsh, L. (2013). Depression in Parkinson's disease: identification and management. *Pharmacotherapy*, 33(9), 972–983. doi:10.1002/phar.1314
- Chen, X., Scangos, K. W., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary Motor Area Exerts Proactive and Reactive Control of Arm Movements. *Journal of Neuroscience*, 30(44), 14657–14675. doi:10.1523/JNEUROSCI.2669-10.2010
- Chevalier, N., James, T. D., Wiebe, S. A., Nelson, J. M., & Espy, K. A. (2014). Contribution of reactive and proactive control to children's working memory performance: Insight from item recall durations in response sequence planning. *Developmental Psychology*, 50(7), 1999–2008. doi:10.1037/a0036644
- Cheyne, D. O., Ferrari, P., & Cheyne, J. A. (2012). Intended actions and unexpected outcomes: automatic and controlled processing in a rapid motor task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 237. doi:10.3389/fnhum.2012.00237
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K. -i., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Preparation to Inhibit a Response Complements Response Inhibition during Performance of a Stop-Signal Task. *Journal of Neuroscience*, 29(50), 15870–15877. doi:10.1523/JNEUROSCI.3645-09.2009
- Chiken, S., & Nambu, A. (2014). Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnsys.2014.00033
- Choi, J., Jeong, B., Lee, S. W., & Go, H.-J. (2013a). Aberrant development of functional connectivity among resting state-related functional networks in medication-naïve ADHD children. *PLoS One*, 8(12), e83516. doi:10.1371/journal.pone.0083516

- Choi, J.-S., Park, S. M., Lee, J., Hwang, J. Y., Jung, H. Y., Choi, S.-W., ... Lee, J.-Y. (2013b). Resting-state *beta* and *gamma* activity in Internet addiction. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 89(3), 328–333. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.06.007
- Chong, R. K., Lee, K.-H., Morgan, J., & Wakade, C. (2015). Duration of step initiation predicts freezing in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. doi:10.1111/ane.12361
- Chopra, A., Tye, S. J., Lee, K. H., Sampson, S., Matsumoto, J., Adams, A., ... Frye, M. A. (2012). Underlying neurobiology and clinical correlates of mania status after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(1), 102–110. doi:10.1176/appi.neuropsych.10070109
- Christenson, G. A., Faber, R. J., & de Zwaan, M. (1994). Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 5–11.
- Chung, Y.-C., Park, T.-W., Yang, J.-C., Huang, G.-B., Zhao, T., Oh, K.-Y., & Kim, M.-G. (2012). Cognitive effects of a single dose of atypical antipsychotics in healthy volunteers compared with placebo or haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(6), 778–786. doi:10.1097/JCP.0b013e318272d10c
- Clark, L. K., Warman, D., & Lysaker, P. H. (2010). The relationships between schizophrenia symptom dimensions and executive functioning components. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 169–175. doi:10.1016/j.schres.2010.08.004
- Cocchi, L., Halford, G. S., Zalesky, A., Harding, I. H., Ramm, B. J., Cutmore, T., ... Mattingley, J. B. (2013a). Complexity in Relational Processing Predicts Changes in Functional Brain Network Dynamics. *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bht075
- Cocchi, L., Zalesky, A., Fornito, A., & Mattingley, J. B. (2013b). Dynamic cooperation and competition between brain systems during cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 493–501. doi:10.1016/j.tics.2013.08.006
- Coenen, V. A., Gielen, F. L. H., Castro-Prado, F., Abdel Rahman, A., & Honey, C. R. (2008). Noradrenergic modulation of subthalamic nucleus activity in human: metoprolol reduces spiking activity in microelectrode recordings during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica*, 150(8), 757–762; discussion 762. doi:10.1007/s00701-008-1619-5
- Cohen Kadosh, R., Gevers, W., & Notebaert, W. (2011). Sequential analysis of the numerical Stroop effect reveals response suppression. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 37(5), 1243–1249. doi:10.1037/a0023550
- Cohen, R. G., Klein, K. A., Nomura, M., Fleming, M., Mancini, M., Giladi, N., ... Horak, F. B. (2014). Inhibition, executive function, and freezing of gait. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(1), 111–122. doi:10.3233/JPD-130221
- Congedo, M., Gouy-Pailler, C., & Jutten, C. (2008). On the blind source separation of human electroencephalogram by approximate joint diagonalization of second order statistics. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(12), 2677–2686. doi:10.1016/j.clinph.2008.09.007
- Congedo, M., John, R. E., De Ridder, D., & Prichep, L. (2010a). Group independent component analysis of resting state EEG in large normative samples. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 78(2), 89–99. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.06.003
- Congedo, M., John, R. E., De Ridder, D., Prichep, L., & Isenhardt, R. (2010b). On the “Dependence” of “Independent” Group EEG Sources; an EEG Study on Two Large Databases. *Brain Topography*, 23(2), 134–138. doi:10.1007/s10548-009-0113-6
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 11(12), 1136–1143.
- Crescentini, C., Mondolo, F., Biasutti, E., & Shallice, T. (2012). Preserved and impaired task-switching abilities in non-demented patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 6(1), 94–118. doi:10.1111/j.1748-6653.2011.02018.x
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.003
- Criaud, M., Wardak, C., Ben Hamed, S., Ballanger, B., & Boulinguez, P. (2012). Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Frontiers in Psychology*, 3, 59. doi:10.3389/fpsyg.2012.00059
- Crosson, B., Sadek, J. R., Maron, L., Gökçay, D., Mohr, C. M., Auerbach, E. J., ... Briggs, R. W. (2001). Relative shift in activity from medial to lateral frontal cortex during internally vs. externally guided word generation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(2), 272–283.
- Cruz, B. F., de Resende, C. B., Abreu, M. N., Rocha, F. L., Teixeira, A. L., Keefe, R. S. E., & Salgado, J. V. (2013). How specific are negative symptoms and cognitive impairment in schizophrenia? An analysis of PANSS and SCoRS. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(3), 243–251. doi:10.1080/13546805.2012.730995
- Cyders, M. A., & Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and behavioral lab tasks: is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, 31(6), 965–982. doi:10.1016/j.cpr.2011.06.001
- Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2008). Emotion-based dispositions to rash action: positive and negative urgency. *Psychological Bulletin*, 134(6), 807–828. doi:10.1037/a0013341

- Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., & Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19(1), 107–118. doi:10.1037/1040-3590.19.1.107
- Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochoy, J. B., Levy, R., & Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 40(13), 2257–2267.
- Czernochowski, D. (2014). ERPs dissociate proactive and reactive control: Evidence from a task-switching paradigm with informative and uninformative cues. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. doi:10.3758/s13415-014-0302-y
- Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, 69(4), 680–694. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020
- Damaraju, E., Allen, E. A., Belger, A., Ford, J. M., McEwen, S., Mathalon, D. H., ... Calhoun, V. D. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *NeuroImage. Clinical*, 5, 298–308. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.003
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1413–1420. doi:10.1098/rstb.1996.0125
- Daniels, C., Krack, P., Volkman, J., Pinsker, M. O., Krause, M., Tronnier, V., ... Witt, K. (2010). Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(11), 1583–1589. doi:10.1002/mds.23078
- D'Ausilio, A., Bartoli, E., & Maffongelli, L. (2014). Grasping synergies: A motor-control approach to the mirror neuron mechanism. *Physics of Life Reviews*. http://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.11.002
- Davis, F. C., Knodt, A. R., Sporns, O., Lahey, B. B., Zald, D. H., Brigidi, B. D., & Hariri, A. R. (2013). Impulsivity and the modular organization of resting-state neural networks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(6), 1444–1452. doi:10.1093/cercor/bhs126
- Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876–879. doi:10.1038/nature04766
- De Baene, W., Kühn, S., & Brass, M. (2012). Challenging a decade of brain research on task switching: brain activation in the task-switching paradigm reflects adaptation rather than reconfiguration of task sets. *Human Brain Mapping*, 33(3), 639–651. doi:10.1002/hbm.21234
- De Haan, B., Bither, M., Brauer, A., & Karnath, H.-O. (2014). Neural Correlates of Spatial Attention and Target Detection in a Multi-target Environment. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. doi:10.1093/cercor/bhu046
- De la Riva, P., Smith, K., Xie, S. X., & Weintraub, D. (2014). Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology*, 83(12), 1096–1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801
- De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 5(6), 525–535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- De Pisapia, N., & Braver, T. S. (2006). A model of dual control mechanisms through anterior cingulate and prefrontal cortex interactions. *Neurocomputing*, 69(10-12), 1322–1326. doi:10.1016/j.neucom.2005.12.100
- Debener, S. (2005). Trial-by-Trial Coupling of Concurrent Electroencephalogram and Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies the Dynamics of Performance Monitoring. *Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730–11737. doi:10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005
- Decety, J., & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13(6), 580–593. doi:10.1177/1073858407304654
- Delaville, C., Deurwaerdère, P. D., & Benazzouz, A. (2011). Noradrenaline and Parkinson's Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5. doi:10.3389/fnsys.2011.00031
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, 34(4), 1443–1449. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.004
- Delorme, A., Westerfield, M., & Makeig, S. (2007). Medial Prefrontal *Theta Bursts* Precede Rapid Motor Responses during Visual Selective Attention. *Journal of Neuroscience*, 27(44), 11949–11959. doi:10.1523/JNEUROSCI.3477-07.2007
- Delval, A., Moreau, C., Bleuse, S., Tard, C., Ryckewaert, G., Devos, D., & Defebvre, L. (2014). Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1675–1681. doi:10.1016/j.clinph.2013.12.101
- Demetriades, P., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2011). Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. *Parkinson's Disease*, 2011, 658415. doi:10.4061/2011/658415
- Desmurget, M., & Sirigu, A. (2009). A parietal-premotor network for movement intention and motor awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 411–419. http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.08.001

- Devos, D., Krystkowiak, P., Clement, F., Dujardin, K., Cottencin, O., Waucquier, N., ... Defebvre, L. (2007). Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(5), 470–475. doi:10.1136/jnnp.2006.100016
- Devos, D., Moreau, C., Delval, A., Dujardin, K., Defebvre, L., & Bordet, R. (2013a). Methylphenidate?: a treatment for Parkinson's disease? *CNS Drugs*, 27(1), 1–14. doi:10.1007/s40263-012-0017-y
- Devos, D., Moreau, C., Dujardin, K., Cabantchik, I., Defebvre, L., & Bordet, R. (2013b). New pharmacological options for treating advanced Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*, 35(10), 1640–1652. doi:10.1016/j.clinthera.2013.08.011
- Devos, D., Moreau, C., Maltête, D., Lefaucheur, R., Kreisler, A., Eusebio, A., ... Dujardin, K. (2014). Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(6), 668–674. doi:10.1136/jnnp-2013-306439
- Dezfouli, A., & Balleine, B. W. (2013). Actions, action sequences and habits: evidence that goal-directed and habitual action control are hierarchically organized. *PLoS Computational Biology*, 9(12), e1003364. doi:10.1371/journal.pcbi.1003364
- Dickson, D. W., Uchikado, H., Fujishiro, H., & Tsuboi, Y. (2010). Evidence in favor of Braak staging of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25 Suppl 1, S78–82. doi:10.1002/mds.22637
- Dimoska-Di Marco, A., McDonald, S., Kelly, M., Tate, R., & Johnstone, S. (2011). A meta-analysis of response inhibition and Stroop interference control deficits in adults with traumatic brain injury (TBI). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(4), 471–485. doi:10.1080/13803395.2010.533158
- Ding, W., Sun, J., Sun, Y., Zhou, Y., Li, L., Xu, J., & Du, Y. (2013). Altered default network resting-state functional connectivity in adolescents with Internet gaming addiction. *PLoS One*, 8(3), e59902. doi:10.1371/journal.pone.0059902
- Dippoppa, M., & Gutkin, B. S. (2013). Flexible frequency control of cortical oscillations enables computations required for working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(31), 12828–12833. doi:10.1073/pnas.1303270110
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 193–224. doi:10.1111/jnp.12028
- Dirnberger, G., Fuller, R., Frith, C., & Jahanshahi, M. (2014). Neural correlates of executive dysfunction in schizophrenia: failure to modulate brain activity with task demands. *Neuroreport*, 25(16), 1308–1315. doi:10.1097/WNR.0000000000000264
- Disbrow, E. A., Carmichael, O., He, J., Lanni, K. E., Dressler, E. M., Zhang, L., ... Sigvardt, K. A. (2014). Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(3), 453–465. doi:10.3233/JPD-130341
- Dissanayaka, N. N. W., Sellbach, A., Matheson, S., O'Sullivan, J. D., Silburn, P. A., Byrne, G. J., ... Mellick, G. D. (2010). Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(7), 838–845. doi:10.1002/mds.22833
- Doder, M., Rabiner, E. A., Turjanski, N., Lees, A. J., Brooks, D. J., & 11C-WAY 100635 PET study. (2003). Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*, 60(4), 601–605.
- Dominguez, M. de G., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135(1), 157–171. doi:10.1037/a0014415
- Donders, F. C. (1868). *La vitesse des actes psychiques*, III, 269–317.
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412–431.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., ... Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(26), 11073–11078. doi:10.1073/pnas.0704320104
- Drapier, D., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Raoul, S., Biseul, I., ... Millet, B. (2006). Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 253(8), 1083–1091. doi:10.1007/s00415-006-0177-0
- Drijgers, R. L., Dujardin, K., Reijnders, J. S. A. M., Defebvre, L., & Leentjens, A. F. G. (2010). Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(10), 656–660. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.015
- Driver, J. A., Kurth, T., Buring, J. E., Gaziano, J. M., & Logroscino, G. (2008). Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1423–1430. doi:10.1212/01.wnl.0000310414.85144.ee
- Duann, J.-R., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. R. (2009). Functional connectivity delineates distinct roles of the inferior frontal cortex and presupplementary motor area in stop signal inhibition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(32), 10171–10179. doi:10.1523/JNEUROSCI.1300-09.2009
- Dujardin, K., & Defebvre, L. (2007). *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- Dujardin, K., & Defebvre, L. (2012). Apathy in Parkinson disease: what are the underlying mechanisms? *Neurology*, 79(11), 1082–1083. doi:10.1212/WNL.0b013e3182698dd4
- Dujardin, K., Langlois, C., Plomhause, L., Carette, A.-S., Delliaux, M., Duhamel, A., & Defebvre, L. (2014). Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(14), 1796–1801. doi:10.1002/mds.26058

- Dujardin, K., Leentjens, A. F. G., Langlois, C., Moonen, A. J. H., Duits, A. A., Carette, A.-S., & Duhamel, A. (2013). The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(2), 183–189. doi:10.1002/mds.25311
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(16), 2391–2397. doi:10.1002/mds.22843
- Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(6), 778–784. doi:10.1002/mds.21316
- Dulaney, C. L., & Rogers, W. A. (1994). Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 20(2), 470–484.
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., & Lawrence, A. D. (2006). The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(2), 239–271. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.07.001
- Dunning, C. J. R., Reyes, J. F., Steiner, J. A., & Brundin, P. (2012). Can Parkinson's disease pathology be propagated from one neuron to another? *Progress in Neurobiology*, 97(2), 205–219. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.11.003
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E., & Ivry, R. B. (2012). Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(3), 806–816. doi:10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012
- Duque, J., Lew, D., Mazzocchio, R., Olivier, E., & Ivry, R. B. (2010). Evidence for two concurrent inhibitory mechanisms during response preparation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(10), 3793–3802. doi:10.1523/JNEUROSCI.5722-09.2010
- Duque, J., Olivier, E., & Rushworth, M. (2013). Top-down inhibitory control exerted by the medial frontal cortex during action selection under conflict. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(10), 1634–1648. doi:10.1162/jocn_a_00421
- Eagle, D. M., Wong, J. C. K., Allan, M. E., Mar, A. C., Theobald, D. E., & Robbins, T. W. (2011). Contrasting roles for dopamine D1 and D2 receptor subtypes in the dorsomedial striatum but not the nucleus *accumbens* core during behavioral inhibition in the stop-signal task in rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(20), 7349–7356. doi:10.1523/JNEUROSCI.6182-10.2011
- Eckert, T., Peschel, T., Heinze, H.-J., & Rotte, M. (2006). Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements. *Journal of Neurology*, 253(2), 199–207. doi:10.1007/s00415-005-0956-z
- Economidou, D., Theobald, D. E. H., Robbins, T. W., Everitt, B. J., & Dalley, J. W. (2012). Norepinephrine and dopamine modulate impulsivity on the five-choice serial reaction time task through opponent actions in the shell and core sub-regions of the nucleus *accumbens*. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(9), 2057–2066. doi:10.1038/npp.2012.53
- Eichele, T., Rachakonda, S., Brakedal, B., Eikeland, R., & Calhoun, V. D. (2011). EEGIFT: group independent component analysis for event-related EEG data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 129365. doi:10.1155/2011/129365
- Eidelberg, D. (2009). Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends in Neurosciences*, 32(10), 548–557. doi:10.1016/j.tins.2009.06.003
- Eimer, M. (1995). *Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence from psychophysiological studies.* *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 21(4), 837–854.
- Elgh, E., Domellöf, M., Linder, J., Edström, M., Stenlund, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 16(12), 1278–1284. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02707.x
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). *Beta-band oscillations--signalling the status quo?* *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156–165. doi:10.1016/j.conb.2010.02.015
- Enticott, P. G., Ogloff, J. R. P., & Bradshaw, J. L. (2008). Response inhibition and impulsivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 157(1-3), 251–254. doi:10.1016/j.psychres.2007.04.007
- Erika-Florence, M., Leech, R., & Hampshire, A. (2014). A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*, 5, 4073. doi:10.1038/ncomms5073
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143–149. doi:10.3758/BF03203267
- Eusebio, A., Witjas, T., Cohen, J., Fluchère, F., Jouve, E., Régis, J., & Azulay, J.-P. (2013). Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. doi:10.1136/jnnp-2012-302387
- Evans, A. H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J. D., Appel, S., Lawrence, A. D., & Lees, A. J. (2004). Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 19(4), 397–405. doi:10.1002/mds.20045

- Evans, A. H., Pavese, N., Lawrence, A. D., Tai, Y. F., Appel, S., Doder, M., ... Piccini, P. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Annals of Neurology*, 59(5), 852–858. doi:10.1002/ana.20822
- Evans, A. H., Strafella, A. P., Weintraub, D., & Stacy, M. (2009). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1561–1570. doi:10.1002/mds.22505
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348–361.
- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohsbein, J., & Hielscher, H. (2006). Effects of *stimulus*-response compatibility in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 113(10), 1449–1462. doi:10.1007/s00702-005-0430-1
- Fasano, A., Romito, L. M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A. R., & Albanese, A. (2010). Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(9), 2664–2676. doi:10.1093/brain/awq221
- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T. A., & Carter, C. S. (2014). RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 175–188. doi:10.3758/s13415-014-0252-4
- Favre, E., Ballanger, B., Thobois, S., Broussolle, E., & Boulinguez, P. (2013). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 10(1), 154–167. doi:10.1007/s13311-012-0166-1
- Ferraye, M. U., Ardouin, C., Lhommée, E., Fraix, V., Krack, P., Chabardès, S., ... Debù, B. (2013). Levodopa-resistant freezing of gait and executive dysfunction in Parkinson's disease. *European Neurology*, 69(5), 281–288. doi:10.1159/000346432
- Fimm, B., Heber, I. A., Coenen, V. A., Fromm, C., Noth, J., & Kronenbuerger, M. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves intrinsic alertness in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1613–1620. doi:10.1002/mds.22580
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., ... Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19(01), 69–89. doi:10.1017/S1092852913000801
- Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., ... Reda, D. J. (2010). Pallidal vs. Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(22), 2077–2091. doi:10.1056/NEJMoa0907083
- Forstmann, B. U., van den Wildenberg, W. P. M., & Ridderinkhof, K. R. (2008). Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(10), 1854–1865. doi:10.1162/jocn.2008.20122
- Fox, S. H. (2013). Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. *Drugs*, 73(13), 1405–1415. doi:10.1007/s40265-013-0105-4
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., ... Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26 Suppl 3, S2–41. doi:10.1002/mds.23829
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 19(8), 1120–1136. doi:10.1016/j.neunet.2006.03.006
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5854), 1309–1312. doi:10.1126/science.1146157
- Freitas, A. L., & Clark, S. L. (2014). Generality and specificity in cognitive control: conflict adaptation within and across selective-attention tasks but not across selective-attention and Simon tasks. *Psychological Research*. doi:10.1007/s00426-014-0540-1
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology. General*, 133(1), 101–135. http://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101
- Fuentes, P., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Rosell, P., Costumero, V., & Ávila, C. (2012). Individual differences in the Behavioral Inhibition System are associated with orbitofrontal cortex and *precuneus* gray matter volume. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(3), 491–498. doi:10.3758/s13415-012-0099-5
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., ... Pollak, P. (2004). Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(6), 834–839.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Krack, P., Fraix, V., Van Blercom, N., Xie, J., ... Pollak, P. (2003). Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(5), 524–530. doi:10.1002/mds.10441
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1459–1474. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.017
- Gasca-Salas, C., Estanga, A., Clavero, P., Aguilar-Palacio, I., González-Redondo, R., Obeso, J. A., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2014). Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(4), 677–686. doi:10.3233/JPD-140398

- Gasquoine, P. G. (2013). Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 340–348. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.002
- Gastaldo, S., Umiltà, C., Bianchin, G., & Prior, M. (2002). The simon effect in schizophrenic patients with negative symptoms. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 38(2), 149–159.
- Gatev, P., Darbin, O., & Wichmann, T. (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(10), 1566–1577. doi:10.1002/mds.21033
- Gauggel, S., Rieger, M., & Feghoff, T.-A. (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(4), 539–544.
- Gauntlett-Gilbert, J., & Brown, V. J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(6), 865–881.
- Gay, P., Rochat, L., Billieux, J., d'Acromont, M., & Van der Linden, M. (2008a). Heterogeneous inhibition processes involved in different facets of self-reported impulsivity: evidence from a community sample. *Acta Psychologica*, 129(3), 332–339. doi:10.1016/j.actpsy.2008.08.010
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2608–2620. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.08.010
- Gentil, M., Pinto, S., Pollak, P., & Benabid, A.-L. (2003). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian dysarthria. *Brain and Language*, 85(2), 190–196.
- George, S., Rey, N. L., Reichenbach, N., Steiner, J. A., & Brundin, P. (2013). α -Synuclein: the long distance runner. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 23(3), 350–357. doi:10.1111/bpa.12046
- Gerlach, M., Double, K., Arzberger, T., Leblhuber, F., Tatschner, T., & Riederer, P. (2003). Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 110(10), 1119–1127. doi:10.1007/s00702-003-0027-5
- Gervais-Bernard, H., Xie-Brustolin, J., Mertens, P., Polo, G., Klinger, H., Adamec, D., ... Thobois, S. (2009). Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *Journal of Neurology*, 256(2), 225–233. doi:10.1007/s00415-009-0076-2
- Gess, J. L., Fausett, J. S., Kearney-Ramos, T. E., Kilts, C. D., & James, G. A. (2014). Task-dependent recruitment of intrinsic brain networks reflects normative variance in cognition. *Brain and Behavior*, 4(5), 650–664. doi:10.1002/brb3.243
- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Tröster, A. I., Burn, D. J., ... MDS Study Group on the Validation of PD-MCI Criteria. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 131–137. doi:10.3233/JPD-130304
- Gilbertson, T. (2005). Existing Motor State Is Favored at the Expense of New Movement during 13-35 Hz Oscillatory Synchrony in the Human Corticospinal System. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7771–7779. doi:10.1523/JNEUROSCI.1762-05.2005
- Giovannoni, G., van Schalkwyk, J., Fritz, V. U., & Lees, A. J. (1999). Bradykinesia akinesia inco-ordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67(5), 624–629.
- Gladwin, T. E., & de Jong, R. (2005). Bursts of occipital *theta* and *alpha* amplitude preceding alternation and repetition trials in a task-switching experiment. *Biological Psychology*, 68(3), 309–329. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.06.004
- Gladwin, T. E., Lindsen, J. P., & de Jong, R. (2006). Pre-stimulus EEG effects related to response speed, task switching and upcoming response hand. *Biological Psychology*, 72(1), 15–34. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.05.005
- Glascher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., ... Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(36), 14681–14686. doi:10.1073/pnas.1206608109
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250(1), 1–6. doi:10.1007/s00415-003-0918-2
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855–864. doi:10.1002/ana.22117
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–2170. doi:10.1002/mds.22340
- Goghari, V. M., Sponheim, S. R., & MacDonald, A. W. (2010). The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: A qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(3), 468–486. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.09.004
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(14), 1972–1979. doi:10.1002/mds.25655

- Goldstein, D. S., Holmes, C., Sewell, L., Park, M. Y., & Sharabi, Y. (2012). Sympathetic noradrenergic before striatal dopaminergic denervation: relevance to Braak staging of synucleinopathy. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 22(1), 57–61. doi:10.1007/s10286-011-0136-4
- Gooding, D. C., & Tallent, K. A. (2001). The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(1), 8–16.
- Gorges, M., Müller, H.-P., Lulé, D., Ludolph, A. C., Pinkhardt, E. H., & Kassubek, J. (2013). Functional connectivity within the default mode network is associated with saccadic accuracy in Parkinson's disease: a resting-state fMRI and videooculographic study. *Brain Connectivity*, 3(3), 265–272. doi:10.1089/brain.2013.0146
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain: A Journal of Neurology*, 111 (Pt 2), 299–321.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645.
- Göttlich, M., Münte, T. F., Heldmann, M., Kasten, M., Hagenah, J., & Krämer, U. M. (2013). Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PloS One*, 8(10), e77336. doi:10.1371/journal.pone.0077336
- Graf, H., Abler, B., Freudenmann, R., Beschoner, P., Schaeffeler, E., Spitzer, M., ... Grön, G. (2011). Neural correlates of error monitoring modulated by atomoxetine in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 69(9), 890–897. doi:10.1016/j.biopsych.2010.10.018
- Grande, L. J., Crosson, B., Heilman, K. M., Bauer, R. M., Kilduff, P., & McGlinchey, R. E. (2006). Visual selective attention in parkinson's disease: Dissociation of exogenous and endogenous inhibition. *Neuropsychology*, 20(3), 370–382. doi:10.1037/0894-4105.20.3.370
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(9), 1484–1492. doi:10.1162/0898929042568532
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Groppe, D. M., Makeig, S., & Kutas, M. (2009). Identifying reliable independent components via split-half comparisons. *NeuroImage*, 45(4), 1199–1211. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.038
- Grover, S., Somaiya, M., Kumar, S., & Avasthi, A. (2015). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 6(1), 65–76. doi:10.4103/0976-3147.143197
- Grube, B. S., Bilder, R. M., & Goldman, R. S. (1998). Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(2-3), 113–120.
- Guo, W., Liu, F., Liu, J., Yu, L., Zhang, J., Zhang, Z., ... Zhao, J. (2014). Abnormal Causal Connectivity by Structural Deficits in First-Episode, Drug-Naive Schizophrenia at Rest. *Schizophrenia Bulletin*. doi:10.1093/schbul/sbu126
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317–330.
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*, 78(2-3), 69–74. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.09.013
- Haden, S. C., & Shiva, A. (2008). Trait impulsivity in a forensic inpatient sample: an evaluation of the Barratt impulsiveness scale. *Behavioral Sciences & the Law*, 26(6), 675–690. doi:10.1002/bsl.820
- Haegens, S., Nacher, V., Luna, R., Romo, R., & Jensen, O. (2011). γ -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(48), 19377–19382. doi:10.1073/pnas.1117190108
- Haggard, P. (2008). Human volition: towards a neuroscience of will. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(12), 934–946. doi:10.1038/nrn2497
- Hahn, B., Ross, T. J., Yang, Y., Kim, I., Huestis, M. A., & Stein, E. A. (2007). Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(13), 3477–3489. doi:10.1523/JNEUROSCI.5129-06.2007
- Hakvoort Schwerdtfeger, R. M., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., Stroman, P. W., & Munoz, D. P. (2012). Preparatory neural networks are impaired in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during the antisaccade task. *NeuroImage. Clinical*, 2, 63–78. doi:10.1016/j.nicl.2012.10.006
- Hälbig, T. D., Tse, W., Frisina, P. G., Baker, B. R., Hollander, E., Shapiro, H., ... Olanow, C. W. (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 16(4), 493–497. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02509.x
- Haller, C. S., Padmanabhan, J. L., Lizano, P., Torous, J., & Keshavan, M. (2014). Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000prime Reports*, 6, 57. doi:10.12703/P6-57
- Hallett, M. (1990). Clinical neurophysiology of akinesia. *Revue Neurologique*, 146(10), 585–590.
- Hallett, M. (2008). The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23 Suppl 2, S439–443. doi:10.1002/mds.21836

- Halpern, C. H., Rick, J. H., Danish, S. F., Grossman, M., & Baltuch, G. H. (2009). Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(5), 443–451. doi:10.1002/gps.2149
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357–364. doi:10.1016/j.tins.2007.05.004
- Hampson, M., Driesen, N. R., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2006). Brain connectivity related to working memory performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(51), 13338–13343. doi:10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006
- Hampson, M., Driesen, N., Roth, J. K., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(8), 1051–1057. doi:10.1016/j.mri.2010.03.021
- Hanajima, R., Ashby, P., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Chen, R. (2004). Single pulse stimulation of the human subthalamic nucleus facilitates the motor cortex at short intervals. *Journal of Neurophysiology*, 92(3), 1937–1943. doi:10.1152/jn.00239.2004
- Harlow, J. R. (1868). Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publ Mass Med Soc*, 2, 327–47.
- Hauser, R. A., Rascol, O., Korczyn, A. D., Jon Stoessl, A., Watts, R. L., Poewe, W., ... Lang, A. E. (2007). Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders*, 22(16), 2409–2417. doi:10.1002/mds.21743
- Hauser, T. U., Iannaccone, R., Stämpfli, P., Drechsler, R., Brandeis, D., Walitza, S., & Brem, S. (2014). The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization. *NeuroImage*, 84, 159–168. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.028
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(6), 599–614. doi:10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
- Heflin, L. H., Laluz, V., Jang, J., Ketelle, R., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Let's inhibit our excitement: The relationships between Stroop, behavioral disinhibition, and the frontal lobes. *Neuropsychology*, 25(5), 655–665. doi:10.1037/a0023863
- Heinrich, H., Busch, K., Studer, P., Erbe, K., Moll, G. H., & Kratz, O. (2014). EEG spectral analysis of attention in ADHD: implications for neurofeedback training? *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 611. doi:10.3389/fnhum.2014.00611
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M. J., Becker, K. M., Santamaria, P. M., Gendelman, H. E., & Wilson, T. W. (2014). Hypersynchrony despite pathologically reduced *beta* oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmaco-magnetoencephalography study. *Journal of Neurophysiology*, 112(7), 1739–1747. doi:10.1152/jn.00383.2014
- Heister, D., Diwakar, M., Nichols, S., Robb, A., Angeles, A. M., Tal, O., ... Huang, M. (2013). Resting-state neuronal oscillatory correlates of working memory performance. *PloS One*, 8(6), e66820. doi:10.1371/journal.pone.0066820
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 837–844. doi:10.1002/mds.21956
- Heo, J.-H., Lee, K.-M., Paek, S. H., Kim, M.-J., Lee, J.-Y., Kim, J.-Y., ... Jeon, B. S. (2008). The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 273(1-2), 19–24. doi:10.1016/j.jns.2008.06.010
- Hershey, T., Wu, J., Weaver, P. M., Perantie, D. C., Karimi, M., Tabbal, S. D., & Perlmutter, J. S. (2008). Unilateral vs. bilateral STN DBS effects on working memory and motor function in Parkinson disease. *Experimental Neurology*, 210(2), 402–408. doi:10.1016/j.expneurol.2007.11.011
- Herzog, J., Reiff, J., Krack, P., Witt, K., Schrader, B., Müller, D., & Deuschl, G. (2003a). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(11), 1382–1384. doi:10.1002/mds.10530
- Herzog, J., Volkmann, J., Krack, P., Kopper, F., Pötter, M., Lorenz, D., ... Deuschl, G. (2003b). Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(11), 1332–1337. doi:10.1002/mds.10518
- Herzog, J., Weiss, P. H., Assmus, A., Wefer, B., Seif, C., Braun, P. M., ... Fink, G. R. (2008). Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 1), 132–145. doi:10.1093/brain/awm254
- Higuchi, M.-A., Tsuboi, Y., Inoue, T., Fukuyama, K., Abe, H., Baba, Y., & Yamada, T. (2014). Predictors of the Emergence of Apathy After Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*. doi:10.1111/ner.12183
- Hikosaka, O., & Isoda, M. (2010). Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(4), 154–161. doi:10.1016/j.tics.2010.01.006
- Hindriks, R., & van Putten, M. J. A. M. (2013). Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human *alpha* oscillations. *NeuroImage*, 70, 150–163. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.018
- Hinkley, L. B. N., Vinogradov, S., Guggisberg, A. G., Fisher, M., Findlay, A. M., & Nagarajan, S. S. (2011). Clinical symptoms and *alpha* band resting-state functional connectivity imaging in patients with schizophrenia: implications for novel approaches to treatment. *Biological Psychiatry*, 70(12), 1134–1142. doi:10.1016/j.biopsych.2011.06.029

- Hirsch, E., Graybiel, A. M., & Agid, Y. A. (1988). Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, 334(6180), 345–348. doi:10.1038/334345a0
- Hofmann, W., Schmeichel, B. J., & Baddeley, A. D. (2012). Executive functions and self-regulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(3), 174–180. http://doi.org/10.1016/j.tics.2012.01.006
- Hoffmann, M. (2013). The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *ISRN Neurology*, 2013, 892459. doi:10.1155/2013/892459
- Holloway, R. G., Shoulson, I., Fahn, S., Kieburtz, K., Lang, A., Marek, K., ... Parkinson Study Group. (2004). Pramipexole vs.levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*, 61(7), 1044–1053. doi:10.1001/archneur.61.7.1044
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679–709.
- Homann, C. N., Suppan, K., Wenzel, K., Giovannoni, G., Ivanic, G., Horner, S., ... Hartung, H. P. (2000). The Bradykinesia Akinesia Incoordination Test (BRAIN TEST), an objective and user-friendly means to evaluate patients with parkinsonism. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(4), 641–647.
- Hoptman, M. J., Antonius, D., Mauro, C. J., Parker, E. M., & Javitt, D. C. (2014). Cortical thinning, functional connectivity, and mood-related impulsivity in schizophrenia: relationship to aggressive attitudes and behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 171(9), 939–948. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111553
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 34(2), 714–723. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.003
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(3), 181–184.
- Hughes, M. E., Budd, T. W., Fulham, W. R., Lancaster, S., Woods, W., Rossell, S. L., & Michie, P. T. (2014). Sustained brain activation supporting stop-signal task performance. *The European Journal of Neuroscience*, 39(8), 1363–1369. doi:10.1111/ejn.12497
- Hughes, M. E., Fulham, W. R., Johnston, P. J., & Michie, P. T. (2012). Stop-signal response inhibition in schizophrenia: behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data. *Biological Psychology*, 89(1), 220–231. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.10.013
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H., & Spokes, E. G. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54(8), 1596–1602.
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87(3), 217–233. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Hwang, K., Ghuman, A. S., Manoach, D. S., Jones, S. R., & Luna, B. (2014). Cortical Neurodynamics of Inhibitory Control. *Journal of Neuroscience*, 34(29), 9551–9561. doi:10.1523/JNEUROSCI.4889-13.2014
- Hyvärinen, A., & Oja, E. (2000). Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Networks*, 13(4-5), 411–430. doi:10.1016/S0893-6080(00)00026-5
- Iraji, A., Benson, R. R., Welch, R. D., O'Neil, B. J., Woodard, J. L., Ayaz, S. I., ... Kou, Z. (2014). Resting State Functional Connectivity in Mild Traumatic Brain Injury at the Acute Stage: Independent Component and Seed Based Analyses. *Journal of Neurotrauma*. doi:10.1089/neu.2014.3610
- Irlbacher, K., Kraft, A., Kehrer, S., & Brandt, S. A. (2014). Mechanisms and neuronal networks involved in reactive and proactive cognitive control of interference in working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.06.014
- Isaias, I. U., Siri, C., Cilia, R., De Gaspari, D., Pezzoli, G., & Antonini, A. (2008). The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 411–415. doi:10.1002/mds.21872
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 10(2), 240–248. doi:10.1038/nn1830
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(28), 7209–7218. doi:10.1523/JNEUROSCI.0487-08.2008
- Itthipuripat, S., Wessel, J. R., & Aron, A. R. (2013). Frontal *theta* is a signature of successful working memory manipulation. *Experimental Brain Research*, 224(2), 255–262. doi:10.1007/s00221-012-3305-3
- Jaakkola, E., Kaasinen, V., Siri, C., Martikainen, K., Cilia, R., Niemelä, S., & Joutsa, J. (2014). Impulse control disorders are associated with multiple psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(3), 507–515. doi:10.3233/JPD-140351
- Jaffard, M., Benraiss, A., Longcamp, M., Velay, J.-L., & Boulinguez, P. (2007). Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Research*, 1179, 106–118. doi:10.1016/j.brainres.2007.08.032
- Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J.-L., Anton, J.-L., Roth, M., Nazarian, B., & Boulinguez, P. (2008). Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage*, 42(3), 1196–1206.

- Jahanshahi, M. (2013). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 118. doi:10.3389/fnsys.2013.00118
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992a). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 115 (Pt 2), 539–564.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992b). The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(12), 1168–1176.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1993). A comparative study of simple and choice reaction time in Parkinson's, Huntington's and cerebellar disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56(11), 1169–1177.
- Jahanshahi, M., Jenkins, I. H., Brown, R. G., Marsden, C. D., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1995). Self-initiated vs. externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain: A Journal of Neurology*, 118 (Pt 4), 913–933.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., & Krack, P. (2014). Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. doi:10.1002/mds.26049
- Jahanshahi, M., Saleem, T., Ho, A. K., Dirnberger, G., & Fuller, R. (2006). Random number generation as an index of controlled processing. *Neuropsychology*, 20(4), 391–399. doi:10.1037/0894-4105.20.4.391
- Jahfari, S., Verbruggen, F., Frank, M. J., Waldorp, L. J., Colzato, L., Ridderinkhof, K. R., & Forstmann, B. U. (2012). How preparation changes the need for top-down control of the basal ganglia when inhibiting premature actions. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(32), 10870–10878. doi:10.1523/JNEUROSCI.0902-12.2012
- Jahfari, S., Waldorp, L., van den Wildenberg, W. P. M., Scholte, H. S., Ridderinkhof, K. R., & Forstmann, B. U. (2011). Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(18), 6891–6899. doi:10.1523/JNEUROSCI.5253-10.2011
- Jamadar, S., Hughes, M., Fulham, W. R., Michie, P. T., & Karayanidis, F. (2010). The spatial and temporal dynamics of anticipatory preparation and response inhibition in task-switching. *NeuroImage*, 51(1), 432–449. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.01.090
- Jastrowitz, M. (1888). Beitrage zur localization imgrosshirn und über die praktische Verwelthung. *Dtsch Med Woch*, 14, 81–83.
- Jellinger, K. A. (2004). Lewy body-related α -synucleinopathy in the aged human brain. *Journal of Neural Transmission*, 111(10-11), 1219–1235. doi:10.1007/s00702-004-0138-7
- Jellinger, K. A. (2009). A critical evaluation of current staging of α -synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1792(7), 730–740. doi:10.1016/j.bbadis.2008.07.006
- Jensen, O., & Bonnefond, M. (2013). Prefrontal α - and β -band oscillations are involved in rule selection. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(1), 10–12. doi:10.1016/j.tics.2012.11.002
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory α Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. doi:10.3389/fnhum.2010.00186
- Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R., & Ermentrout, B. (2005). On the human sensorimotor-cortex β rhythm: sources and modeling. *NeuroImage*, 26(2), 347–355. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.008
- Jersild, A. T. (1927). Mental set and shift. *Archives of Psychology*, (89), 5–82.
- Jimura, K., & Braver, T. S. (2010). Age-related shifts in brain activity dynamics during task switching. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(6), 1420–1431. http://doi.org/10.1093/cercor/bhp206
- Jogems-Kosterman, B. J., Zitman, F. G., Van Hoof, J. J., & Hulstijn, W. (2001). Psychomotor slowing and planning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48(2-3), 317–333.
- Johnstone, S. J., & Galletta, D. (2013). Event-rate effects in the flanker task: ERPs and task performance in children with and without AD/HD. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 87(3), 340–348. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.07.170
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood: a Go/Nogo ERP study. *Brain Research*, 1097(1), 181–193. doi:10.1016/j.brainres.2006.04.064
- Jordan, N., Sagar, H. J., & Cooper, J. A. (1992). Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(8), 658–664.
- Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Voon, V., & Kaasinen, V. (2012). Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(2), 155–160. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.007
- Jubault, T., Monetta, L., Strafella, A. P., Lafontaine, A.-L., & Monchi, O. (2009). L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor cortico-striatal loop but does not modify the cognitive network. *PloS One*, 4(7), e6154. doi:10.1371/journal.pone.0006154
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, 17(3), 213–233. http://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z
- Jutten, C., & Herault, J. (1991). Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, 24(1), 1–10. doi:10.1016/0165-1684(91)90079-X

- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155
- Kaladjian, A., Jeanningros, R., Azorin, J.-M., Anton, J.-L., & Mazzola-Pomietto, P. (2011). Impulsivity and neural correlates of response inhibition in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 41(2), 291–299. doi:10.1017/S0033291710000796
- Kang, G., & Lowery, M. M. (2014). Effects of antidromic and orthodromic activation of STN afferent axons during *DBS* in Parkinson's disease: a simulation study. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8, 32. doi:10.3389/fncom.2014.00032
- Karayanidis, F., Jamadar, S., Ruge, H., Phillips, N., Heathcote, A., & Forstmann, B. U. (2010). Advance preparation in task-switching: converging evidence from behavioral, brain activation, and model-based approaches. *Frontiers in Psychology*, 1, 25. doi:10.3389/fpsyg.2010.00025
- Karayanidis, F., Whitson, L. R., Heathcote, A., & Michie, P. T. (2011). Variability in proactive and reactive cognitive control processes across the adult lifespan. *Frontiers in Psychology*, 2, 318. doi:10.3389/fpsyg.2011.00318
- Karbasforoushan, H., & Woodward, N. D. (2013). Resting-State Networks in Schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12(21), 2404–2414. doi:10.2174/1568026611212210011
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
- Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., ... Neurocognitive Working Group. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 633–647. doi:10.1001/archpsyc.64.6.633
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 9(12), 1200–1213. doi:10.1016/S1474-4422(10)70212-X
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 11(2), 79–92. doi:10.1159/000341998
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2014a). Revisiting the effects of Parkinson's disease and frontal lobe lesions on task switching: the role of rule reconfiguration. *Journal of Neuropsychology*, 8(1), 53–74. doi:10.1111/jnp.12004
- Kehagia, A. A., Cools, R., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2009). Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(4), 1117–1127. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.002
- Kehagia, A. A., Housden, C. R., Regenthal, R., Barker, R. A., Müller, U., Rowe, J., ... Robbins, T. W. (2014b). Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 7), 1986–1997. doi:10.1093/brain/awu117
- Kelly, A. M. C., Hester, R., Murphy, K., Javitt, D. C., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2004). Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *The European Journal of Neuroscience*, 19(11), 3105–3112. doi:10.1111/j.0953-816X.2004.03429.x
- Kennerley, S. W., Sakai, K., & Rushworth, M. F. S. (2004). Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *Journal of Neurophysiology*, 91(2), 978–993. doi:10.1152/jn.00651.2003
- Keus, S. H. J., Bloem, B. R., Hendriks, E. J. M., Bredero-Cohen, A. B., Munneke, M., & Practice Recommendations Development Group. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(4), 451–460; quiz 600. doi:10.1002/mds.21244
- Keye, D., Wilhelm, O., Oberauer, K., & Stürmer, B. (2013). Individual differences in response conflict adaptations. *Frontiers in Psychology*, 4, 947. doi:10.3389/fpsyg.2013.00947
- Keye, D., Wilhelm, O., Oberauer, K., & van Ravenzwaaij, D. (2009). Individual differences in conflict-monitoring: *testing* means and covariance hypothesis about the Simon and the Eriksen Flanker task. *Psychological Research*, 73(6), 762–776. doi:10.1007/s00426-008-0188-9
- Kiesel, A., Steinhauser, M., Wendt, M., Falkenstein, M., Jost, K., Philipp, A. M., & Koch, I. (2010). Control and interference in task switching--a review. *Psychological Bulletin*, 136(5), 849–874. doi:10.1037/a0019842
- Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A., & Riehle, A. (2013). The ups and downs of γ oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental Neurology*, 245, 15–26. doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.014
- Kim, H.-J., Jeon, B. S., Paek, S. H., Lee, K.-M., Kim, J.-Y., Lee, J.-Y., ... Ehm, G. (2014). Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 261(6), 1090–1096. doi:10.1007/s00415-014-7321-z
- Kim, J. S., Shin, K. S., Jung, W. H., Kim, S. N., Kwon, J. S., & Chung, C. K. (2014). Power spectral aspects of the default mode network in schizophrenia: an MEG study. *BMC Neuroscience*, 15, 104. doi:10.1186/1471-2202-15-104
- Kingsbury, A. E., Bandopadhyay, R., Silveira-Moriyama, L., Ayling, H., Kallis, C., Sterlacci, W., ... Lees, A. J. (2010). Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(15), 2508–2515. doi:10.1002/mds.23305
- Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33–38. doi:10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22

- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, 318(14), 876–880. doi:10.1056/NEJM198804073181402
- Klein, P.-A., Petitjean, C., Olivier, E., & Duque, J. (2014). Top-down suppression of incompatible motor activations during response selection under conflict. *NeuroImage*, 86, 138–149. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.005
- Klein, R. M., & Ivanoff, J. (2011). The components of visual attention and the ubiquitous Simon effect. *Acta Psychologica*, 136(2), 225–234. doi:10.1016/j.actpsy.2010.08.003
- Klimesch, W. (2012). *Alpha*-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606–617. doi:10.1016/j.tics.2012.10.007
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG *alpha* oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
- Klimesch, W., Schack, B., & Sauseng, P. (2005). The functional significance of *theta* and upper *alpha* oscillations. *Experimental Psychology*, 52(2), 99–108.
- Klinkenberg, I., Sambeth, A., & Blokland, A. (2011). Acetylcholine and attention. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 430–442. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.033
- Knyazev, G. G. (2009). Is cortical distribution of spectral power a stable individual characteristic? *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 72(2), 123–133. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.11.004
- Knyazev, G. G., & Slobodskaya, H. R. (2003). Personality trait of behavioral inhibition is associated with oscillatory systems reciprocal relationships. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 48(3), 247–261.
- Koch, I., Gade, M., Schuch, S., & Philipp, A. M. (2010). The role of inhibition in task switching: a review. *Psychonomic Bulletin & Review*, 17(1), 1–14. doi:10.3758/PBR.17.1.1
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 302(5648), 1181–1185. doi:10.1126/science.1088545
- Koelsch, S., Sammler, D., Jentschke, S., & Siebel, W. A. (2008). EEG correlates of moderate intermittent explosive disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(1), 151–162. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.131
- Koerts, J., Leenders, K. L., & Brouwer, W. H. (2009). Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 45(8), 922–929. doi:10.1016/j.cortex.2009.02.014"
- Kok, A. (1999). Varieties of inhibition: manifestations in cognition, event-related potentials and aging. *Acta Psychologica*, 101(2-3), 129–158.
- Koles, Z. J. (1998). Trends in EEG source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(2), 127–137.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 5), 981–991.
- Kopp, B., Lange, F., Howe, J., & Wessel, K. (2014). Age-related changes in neural recruitment for cognitive control. *Brain and Cognition*, 85, 209–219. http://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.12.008
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for *stimulus*-response compatibility--a model and taxonomy. *Psychological Review*, 97(2), 253–270.
- Kovacevic, N., & McIntosh, A. R. (2007). Groupwise independent component decomposition of EEG data and partial least square analysis. *NeuroImage*, 35(3), 1103–1112. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.016
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., ... Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 349(20), 1925–1934. doi:10.1056/NEJMoa035275
- Kraepelin, E. (1907). In *Clinical Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*. 7th ed. (The macmillan company). London: Diefendorf AR.
- Krämer, U. M., Solbakk, A.-K., Funderud, I., Løvstad, M., Endestad, T., & Knight, R. T. (2013). The role of the lateral prefrontal cortex in inhibitory motor control. *Cortex*, 49(3), 837–849. doi:10.1016/j.cortex.2012.05.003
- Kraus, M. F., Little, D. M., Donnell, A. J., Reilly, J. L., Simonian, N., & Sweeney, J. A. (2007). Oculomotor function in chronic traumatic brain injury. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(3), 170–178. doi:10.1097/WNN.0b013e318142badb
- Kravariti, E., Russo, M., Vassos, E., Morgan, K., Fearon, P., Zanelli, J. W., ... Reichenberg, A. (2012). Linear and non-linear associations of symptom dimensions and cognitive function in first-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 140(1-3), 221–231. doi:10.1016/j.schres.2012.06.008
- Kropotov, J. D., & Ponomarev, V. A. (2009). Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components. *Neuroreport*, 20(18), 1592–1596. doi:10.1097/WNR.0b013e3283309cbd

- Kropotov, J. D., Ponomarev, V. A., Hollup, S., & Mueller, A. (2011). Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *NeuroImage*, 57(2), 565–575. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.060
- Krug, M. K., & Carter, C. S. (2012). Proactive and reactive control during emotional interference and its relationship to trait anxiety. *Brain Research*, 1481, 13–36. doi:10.1016/j.brainres.2012.08.045
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Gallinat, J., Driesen, N., Abi-Dargham, A., Petrakis, I., ... Pearlson, G. (2006). The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 10(3-4), 235–252.
- Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., ... Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215(2), 380–387. doi:10.1016/j.expneurol.2008.11.008
- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.-H., ... Brown, P. (2004). Event-related *beta* desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 4), 735–746. doi:10.1093/brain/awh106
- Kühn, S., Haggard, P., & Brass, M. (2009). Intentional inhibition: how the “veto-area” exerts control. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2834–2843. doi:10.1002/hbm.20711
- Kumari, V., Barkataki, I., Goswami, S., Flora, S., Das, M., & Taylor, P. (2009). Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(1), 39–44. doi:10.1016/j.psychres.2008.09.003
- Kummer, A., Harsányi, E., Dias, F. M. V., Cardoso, F., Caramelli, P., & Teixeira, A. L. (2009). Depression impairs executive functioning in Parkinson disease patients with low educational level. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 22(3), 167–172. doi:10.1097/WNN.0b013e3181b278f9
- Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 205–210.
- Lalo, E., Thobois, S., Sharott, A., Polo, G., Mertens, P., Pogosyan, A., & Brown, P. (2008). Patterns of Bidirectional Communication between Cortex and Basal Ganglia during Movement in Patients with Parkinson Disease. *Journal of Neuroscience*, 28(12), 3008–3016. doi:10.1523/JNEUROSCI.5295-07.2008
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., ... Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*, 60(1), 83–94. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.082
- Lavric, A., Mizon, G. A., & Monsell, S. (2008). Neurophysiological signature of effective anticipatory task-set control: a task-switching investigation. *The European Journal of Neuroscience*, 28(5), 1016–1029. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06372.x
- Le Goff, F., Derrey, S., Lefaucheur, R., Borden, A., Fetter, D., Jan, M., ... Maltête, D. (2014). Decline in Verbal Fluency After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Microlesion Effect of the Electrode Trajectory? *Journal of Parkinson's Disease*. doi:10.3233/JPD-140443
- Lee, J. E., Cho, K. H., Song, S. K., Kim, H. J., Lee, H. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(1), 7–16. doi:10.1136/jnnp-2013-305062
- Lee, T. Y., Kim, S. N., Jang, J. H., Shim, G., Jung, W. H., Shin, N. Y., & Kwon, J. S. (2013). Neural correlate of impulsivity in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 45, 165–169. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.04.008
- Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., Starkstein, S. E., ... Goetz, C. G. (2008). Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(14), 2004–2014. doi:10.1002/mds.22229
- Lesh, T. A., Westphal, A. J., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., ... Carter, C. S. (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *NeuroImage. Clinical*, 2, 590–599. doi:10.1016/j.nicl.2013.04.010
- Levin, H. S., Hanten, G., Zhang, L., Swank, P. R., & Hunter, J. (2004). Selective impairment of inhibition after TBI in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(5), 589–597. doi:10.1080/13803390409609783
- Levy, D. L., Mendell, N. R., & Holzman, P. S. (2004). The antisaccade task and neuropsychological tests of prefrontal cortical integrity in schizophrenia: empirical findings and interpretative considerations. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 3(1), 32–40.
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(3), 314–319.
- Levy, R., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2002). Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2855–2861. doi:20026193
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281–297.
- Lhommée, E., Klinger, H., Thobois, S., Schmitt, E., Ardouin, C., Bichon, A., ... Krack, P. (2012). Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 5), 1463–1477. doi:10.1093/brain/awh078

- Li, F., He, N., Li, Y., Chen, L., Huang, X., Lui, S., ... Gong, Q. (2014). Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. *Radiology*, 272(2), 514–523. doi:10.1148/radiol.14131622
- Liddle, E. B., Hollis, C., Batty, M. J., Groom, M. J., Totman, J. J., Liotti, M., ... Liddle, P. F. (2011). Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(7), 761–771. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02333.x
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Human Brain Mapping*, 12(2), 100–109.
- Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., ... Kwakkel, G. (2005). Effects of external &B>rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 19(7), 695–713. doi:10.1191/0269215505cr906oa"
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J. F., Broussolle, E., ... Benabid, A. L. (1995). Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 345(8942), 91–95.
- Lindenbach, D., & Bishop, C. (2013). Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2737–2750. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.008
- Lio, G. (2014). La séparation aveugle de sources en électroencéphalographie : Discours de la méthode et applications à l'étude des fonctionnements et dysfonctionnements cérébraux, 257 p. Thèse de Neurosciences, Lyon 1.
- Lio, G., & Boulinguez, P. (2013). Greater robustness of second order statistics than higher order statistics algorithms to distortions of the mixing matrix in blind source separation of human EEG: implications for single-subject and group analyses. *NeuroImage*, 67, 137–152. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.015
- Little, S., & Brown, P. (2014). Focusing Brain Therapeutic Interventions in Space and Time for Parkinson's Disease. *Current Biology*, 24(18), R898–R909. doi:10.1016/j.cub.2014.08.002
- Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., ... Brown, P. (2013). Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 74(3), 449–457. doi:10.1002/ana.23951
- Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltyniec, T., ... Brown, P. (2014). Controlling Parkinson's disease with adaptive deep brain stimulation. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (89). doi:10.3791/51403
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(10), 1814–1824. doi:10.1002/mds.23823
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–356. doi:10.1002/mds.24893
- Liu, Y., Bengson, J., Huang, H., Mangun, G. R., & Ding, M. (2014). Top-down Modulation of Neural Activity in Anticipatory Visual Attention: Control Mechanisms Revealed by Simultaneous EEG-fMRI. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. doi:10.1093/cercor/bhu204
- Lo, C.-C., Boucher, L., Paré, M., Schall, J. D., & Wang, X.-J. (2009). Proactive inhibitory control and attractor dynamics in countermanding action: a spiking neural circuit model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(28), 9059–9071. doi:10.1523/JNEUROSCI.6164-08.2009
- Loane, C., Wu, K., Bain, P., Brooks, D. J., Piccini, P., & Politis, M. (2013). Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of action-postural tremor in PD. *Neurology*, 80(20), 1850–1855. doi:10.1212/WNL.0b013e318292a31d
- Lobb, C. J. (2014). Abnormal *bursting* as a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *Basal Ganglia*, 3(4), 187–195. doi:10.1016/j.baga.2013.11.002
- Loftus, A. M., Bucks, R. S., Thomas, M., Kane, R., Timms, C., Barker, R. A., & Gasson, N. (2015). Retrospective Assessment of Movement Disorder Society Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1–9. doi:10.1017/S1355617715000041
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control, 91, 295–327.
- Logan, G. D., Van Zandt, T., Verbruggen, F., & Wagenmakers, E.-J. (2014). On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control. *Psychological Review*, 121(1), 66–95. doi:10.1037/a0035230
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878. doi:10.1038/nature06976
- Lorincz, M. L., Kékesi, K. A., Juhász, G., Crunelli, V., & Hughes, S. W. (2009). Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the *alpha* rhythm. *Neuron*, 63(5), 683–696. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.012
- Loucif, K. C., Wilson, C. L., Baig, R., Lacey, M. G., & Stanford, I. M. (2005). Functional interconnectivity between the *globus pallidus* and the subthalamic nucleus in the mouse brain slice. *The Journal of Physiology*, 567(Pt 3), 977–987. doi:10.1113/jphysiol.2005.093807
- Luk, K. C., & Lee, V. M.-Y. (2014). Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20 Suppl 1, S85–87. doi:10.1016/S1353-8020(13)70022-1
- Luria, A. R. (1969). Frontal Lobe Syndromes. In *Handbook of Clinical Neurology (North Holland, Vol. 3)*. Amsterdam: Vinken PJ, Buyn GW.

- Luria, A. R. (1973). The frontal lobes and the regulation of behavior. In *Psychophysiology of the frontal lobes* (Academic press, inc, pp. 3–28). New York: K H Pribram, A R Luria.
- Lynam, D. R., Smith, G. T., Whiteside, S. P., & Cyders, M. A. (2006). The *UPPS-P*: Assessing five personality pathways to impulsive behavior. Technical report. (Purdue University). West Lafayette.
- Ma, Y., Tang, C., Moeller, J. R., & Eidelberg, D. (2009). Abnormal regional brain function in Parkinson's disease: truth or fiction? *NeuroImage*, 45(2), 260–266. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.052
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2007). Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(3), 597–605. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600358
- MacDonald, A. A., Monchi, O., Seergobin, K. N., Ganjavi, H., Tamjeedi, R., & MacDonald, P. A. (2013). Parkinson's disease duration determines effect of dopaminergic therapy on ventral striatum function. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(2), 153–160. doi:10.1002/mds.25152
- Macdonald, P. A., & Monchi, O. (2011). Differential effects of dopaminergic therapies on dorsal and ventral striatum in Parkinson's disease: implications for cognitive function. *Parkinson's Disease*, 2011, 572743. doi:10.4061/2011/572743
- MacDonald, P. A., MacDonald, A. A., Seergobin, K. N., Tamjeedi, R., Ganjavi, H., Provost, J.-S., & Monchi, O. (2011). The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 5), 1447–1463. doi:10.1093/brain/awr075
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encéphale*, 31(1 Pt 1), 31–43.
- MacLean, P. D. (1990). *The triune brain in evolution: role in paleocerebral functions*. New York: Plenum Press.
- MacLeod, C. M. (2007). The concept of inhibition in cognition. In *Inhibition in Cognition* (American Psychological Association). Colin M MacLeod, David S. Gorfein.
- MacLeod, C. M., Dodd, M. D., Sheard, E. D., Wilson, D. E., & Bibi, U. (2003). In opposition to inhibition. *The Psychology of Learning and Motivation*, 43, 163–214.
- Macmillan, M. (1996). The concept of inhibition in some nineteenth century theories of thinking. *Brain and Cognition*, 30(1), 4–19. doi:10.1006/brcg.1996.0002
- Madhyastha, T. M., Askren, M. K., Boord, P., & Grabowski, T. J. (2014). Dynamic Connectivity at Rest Predicts Attention Task Performance. *Brain Connectivity*. doi:10.1089/brain.2014.0248
- Magill, P. J., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus-*globus pallidus* network to cortical electroencephalogram. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 820–833.
- Mahabier, S. W., Snijders, A. H., Delval, A., & Bloem, B. R. (2010). Freezing of Gait. In *Encyclopedia of Movement Disorders* (pp. 486–491). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123741059004627>
- Makeig, S. (2002). Response: event-related brain dynamics -- unifying brain electrophysiology. *Trends in Neurosciences*, 25(8), 390.
- Makeig, S., & ontón, J. (2009). ERP Features and EEG Dynamics: An ICA Perspective. In *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (Oxford University Press). New York: S. Luck & E. Kappenman.
- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T.-P., & Sejnowski, T. (1996). Independent Component Analysis of Electroencephalographic Data. In *Advances in neural information processing systems 8* (MIT Press, pp. 145–151). Cambridge: D. Touretzky, M. Mozer and M. Hasselmo (Eds.).
- Makeig, S., Jung, T. P., Bell, A. J., Ghahremani, D., & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(20), 10979–10984.
- Mandonnet, E., Gatignol, P., & Duffau, H. (2009). Evidence for an occipito-temporal tract underlying visual recognition in picture naming. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(7), 601–605. doi:10.1016/j.clineuro.2009.03.007
- Mann, C. L., Footer, O., Chung, Y. S., Driscoll, L. L., & Barch, D. M. (2013). Sparing and Impaired Aspects of Motivated Cognitive Control in Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. doi:10.1037/a0033069
- Mansfield, E. L., Karayanidis, F., & Cohen, M. X. (2012). Switch-related and general preparation processes in task-switching: evidence from multivariate pattern classification of EEG data. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(50), 18253–18258. doi:10.1523/JNEUROSCI.0737-12.2012
- Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American Journal of Psychiatry*, 147(1), 22–30.
- Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243–254.
- Marklund, P., & Persson, J. (2012). Context-dependent switching between proactive and reactive working memory control mechanisms in the right inferior frontal gyrus. *NeuroImage*, 63(3), 1552–1560. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.016
- Marques, A., Chassin, O., Morand, D., Pereira, B., Debilly, B., Derost, P., ... Durif, F. (2013). Central pain modulation after subthalamic nucleus stimulation: A crossover randomized trial. *Neurology*, 81(7), 633–640. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d00
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., ... Duff-Canning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(5), 626–633. doi:10.1002/mds.25426

- Marras, C., Rochon, P., & Lang, A. E. (2002). Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Archives of Neurology*, 59(11), 1724–1728.
- Marsden, C. D. (1989). Slowness of movement in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 4 Suppl 1, S26–37.
- Marsden, C. D., & Obeso, J. A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 4), 877–897.
- Marsh, L., Biglan, K., Gerstenhaber, M., & Williams, J. R. (2009). Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: A pilot open-label study. *Movement Disorders*, 24(2), 277–282. doi:10.1002/mds.22307
- Martínez-Horta, S., Riba, J., de Bobadilla, R. F., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Antonijoan, R. M., ... Kulisevsky, J. (2014). Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(17), 5918–5926. doi:10.1523/JNEUROSCI.0251-14.2014
- Marzinzik, F., Herrmann, A., Gogarten, J. H., Lueschow, A., Weber, J. E., Schindlbeck, K. A., & Klostermann, F. (2014). Dysfunctional action control as a specific feature of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*. doi:10.1007/s00702-014-1354-4
- Mathewson, K. E., Beck, D. M., Ro, T., Maclin, E. L., Low, K. A., Fabiani, M., & Gratton, G. (2014). Dynamics of *Alpha* Control: Preparatory Suppression of Posterior *Alpha* Oscillations by Frontal Modulators Revealed with Combined EEG and Event-related Optical Signal. *Journal of Cognitive Neuroscience*. doi:10.1162/jocn_a_00637
- Mathewson, K. E., Lleras, A., Beck, D. M., Fabiani, M., Ro, T., & Gratton, G. (2011). Pulsed Out of Awareness: EEG *Alpha* Oscillations Represent a Pulsed-Inhibition of Ongoing Cortical Processing. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00099
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., ... Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 156–164.
- Mattfeld, A. T., Gabrieli, J. D. E., Biederman, J., Spencer, T., Brown, A., Kotte, A., ... Whitfield-Gabrieli, S. (2014). Brain differences between persistent and remitted attention deficit hyperactivity disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 9), 2423–2428. doi:10.1093/brain/awu137
- Mattia, M., Spadacenta, S., Pavone, L., Quarato, P., Esposito, V., Sparano, A., ... Mirabella, G. (2012). Stop-event-related potentials from intracranial electrodes reveal a key role of premotor and motor cortices in stopping ongoing movements. *Frontiers in Neuroengineering*, 5, 12. doi:10.3389/fneng.2012.00012
- Mattis S., 1976. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. Bellack L., Karasu T. E., , ed. *Geriatric psychiatry* 77-121. Grune & Stratton, New York
- Maurer, U., Brem, S., Liechti, M., Maurizio, S., Michels, L., & Brandeis, D. (2014). Frontal Midline *Theta* Reflects Individual Task Performance in a Working Memory Task. *Brain Topography*. doi:10.1007/s10548-014-0361-y
- Mayr, U. (2001). Age differences in the selection of mental sets: The role of inhibition, *stimulus* ambiguity, and response-set overlap. *Psychology and Aging*, 16(1), 96–109. doi:10.1037/0882-7974.16.1.96
- Mazaheri, A., Nieuwenhuis, I. L. C., van Dijk, H., & Jensen, O. (2009). *Prestimulus alpha* and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Human Brain Mapping*, 30(6), 1791–1800. doi:10.1002/hbm.20763
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 287–298.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1412), 1293–1322. doi:10.1098/rstb.2001.0915
- Mazzone, P., Paoloni, M., Mangone, M., Santilli, V., Insola, A., Fini, M., & Scarnati, E. (2014). Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease: effects on gait initiation and performance. *Gait & Posture*, 40(3), 357–362. doi:10.1016/j.gaitpost.2014.05.002
- McBride, J., Boy, F., Husain, M., & Sumner, P. (2012). Automatic motor activation in the executive control of action. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 82. doi:10.3389/fnhum.2012.00082
- McKiernan, K. A., Kaufman, J. N., Kucera-Thompson, J., & Binder, J. R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(3), 394–408. doi:10.1162/089892903321593117
- Meda, S. A., Stevens, M. C., Potenza, M. N., Pittman, B., Gueorguieva, R., Andrews, M. M., ... Pearlson, G. D. (2009). Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis. *Behavioural Pharmacology*, 20(5-6), 390–399. doi:10.1097/FBP.0b013e32833113a3
- Meiran, N., & Gotler, A. (2001). Modelling cognitive control in task switching and ageing. *European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1-2), 165–186. doi:10.1080/09541440042000269
- Menon, V., Adelman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, 12(3), 131–143.
- Ménoret, M., Curie, A., des Portes, V., Nazir, T. A., & Paulignan, Y. (2013). Simultaneous action execution and observation optimise grasping actions. *Experimental Brain Research*, 227(3), 407–419. http://doi.org/10.1007/s00221-013-3523-3

- Merola, A., Rizzi, L., Artusi, C. A., Zibetti, M., Rizzone, M. G., Romagnolo, A., ... Lopiano, L. (2014). Subthalamic deep brain stimulation: clinical and neuropsychological outcomes in mild cognitive impaired parkinsonian patients. *Journal of Neurology*, 261(9), 1745–1751. doi:10.1007/s00415-014-7414-8
- Metin, B., Krebs, R. M., Wiersema, J. R., Verguts, T., Gasthuys, R., van der Meere, J. J., ... Sonuga-Barke, E. (2014). Dysfunctional Modulation of Default Mode Network Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. doi:10.1037/abn0000013
- Metin, B., Roeyers, H., Wiersema, J. R., van der Meere, J., & Sonuga-Barke, E. (2012). A meta-analytic study of event rate effects on Go/No-Go performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 72(12), 990–996. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.023
- Meyer, M. L., Spunt, R. P., Berkman, E. T., Taylor, S. E., & Lieberman, M. D. (2012). Evidence for social working memory from a parametric functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 1883–1888. doi:10.1073/pnas.1121077109
- Miah, I. P., Olde Dubbelink, K. T., Stoffers, D., Deijen, J. B., & Berendse, H. W. (2012). Early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease and the influence of dopamine replacement therapy. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 19(3), 510–516. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03578.x
- Michael, G. A., Mizzi, R., Couffe, C., & Gálvez-García, G. (2014). Dissociable yet tied inhibitory processes: The structure of inhibitory control. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(3), 1026–1040. http://doi.org/10.3758/s13415-013-0242-y
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Mimura, M., Oeda, R., & Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(3), 169–175. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.12.003
- Mink, J. W. (2003). The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Archives of Neurology*, 60(10), 1365–1368. doi:10.1001/archneur.60.10.1365
- Minzenberg, M. J., Yoon, J. H., & Carter, C. S. (2011). Modafinil modulation of the default mode network. *Psychopharmacology*, 215(1), 23–31. doi:10.1007/s00213-010-2111-5
- Mirabella, G., Iaconelli, S., Romanelli, P., Modugno, N., Lena, F., Manfredi, M., & Cantore, G. (2012). Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nuclei Affects Arm Response Inhibition In Parkinson's Patients. *Cerebral Cortex*, 22(5), 1124–1132. doi:10.1093/cercor/bhr187
- Mirabella, G., Pani, P., & Ferraina, S. (2011). Neural correlates of cognitive control of reaching movements in the dorsal premotor cortex of rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1454–1466. doi:10.1152/jn.00995.2010
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Mobbs, O., Crépin, C., Thiéry, C., Golay, A., & Van der Linden, M. (2010). Obesity and the four facets of impulsivity. *Patient Education and Counseling*, 79(3), 372–377. doi:10.1016/j.pec.2010.03.003
- Molina, J. A., Sáinz-Artiga, M. J., Fraile, A., Jiménez-Jiménez, F. J., Villanueva, C., Ortí-Pareja, M., & Bermejo, F. (2000). Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(5), 869–872.
- Monaco, S., Sedda, A., Cavina-Pratesi, C., & Culham, J. C. (2015). Neural correlates of object size and object location during grasping actions. *The European Journal of Neuroscience*, 41(4), 454–465. http://doi.org/10.1111/ejn.12786
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In *Unsolved Mysteries of the Mind: Tutorial Essays in Cognition* (Erlbaum, pp. 93–148). Bruce, V.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 134–140.
- Moran, A., Stein, E., Tischler, H., Belevsky, K., & Bar-Gad, I. (2011). Dynamic Stereotypic Responses of Basal Ganglia Neurons to Subthalamic Nucleus High-Frequency Stimulation in the Parkinsonian Primate. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5. doi:10.3389/fnsys.2011.00021
- Moreau, C., Delval, A., Defebvre, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Petyt, G., ... Parkgait-II study group. (2012). Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 11(7), 589–596. doi:10.1016/S1474-4422(12)70106-0
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007a). Psychomotor slowing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1038–1053. doi:10.1093/schbul/sbl051
- Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1996). An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 119 (Pt 2), 585–591.
- Mostofsky, S. H., & Simmonds, D. J. (2008). Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(5), 751–761. doi:10.1162/jocn.2008.20500
- Mostofsky, S. H., Schafer, J. G. B., Abrams, M. T., Goldberg, M. C., Flower, A. A., Boyce, A., ... Pekar, J. J. (2003). fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 17(2), 419–430.

- Moum, S. J., Price, C. C., Limotai, N., Oyama, G., Ward, H., Jacobson, C., ... Okun, M. S. (2012). Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PloS One*, 7(1), e29768. doi:10.1371/journal.pone.0029768
- Müller, M. L. T. M., & Bohnen, N. I. (2013). Cholinergic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(9). doi:10.1007/s11910-013-0377-9
- Müller, N., Leske, S., Hartmann, T., Szebényi, S., & Weisz, N. (2014). Listen to Yourself: The Medial Prefrontal Cortex Modulates Auditory *Alpha* Power During Speech Preparation. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991). doi:10.1093/cercor/bhu117
- Müller, U., Wächter, T., Barthel, H., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2000). Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* (Vienna, Austria: 1996), 107(3), 303–319.
- Mullin, S., & Schapira, A. H. V. (2015). Pathogenic Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 33(1), 1–17. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.010
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., Schmand, B., de Haan, R. J., & CARPA Study Group. (2008). Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, 70(23), 2241–2247. doi:10.1212/01.wnl.0000313835.33830.80
- Nácher, V., Ledberg, A., Deco, G., & Romo, R. (2013). Coherent *delta*-band oscillations between cortical areas correlate with decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(37), 15085–15090. doi:10.1073/pnas.1314681110
- Nachev, P., & Hacker, P. (2014). The neural antecedents to voluntary action: A conceptual analysis. *Cognitive Neuroscience*, 1–16. doi:10.1080/17588928.2014.934215
- Nachev, P., & Husain, M. (2010). Action and the fallacy of the “internal”: Comment on Passingham *et al.* *Trends in Cognitive Sciences*, 14(5), 192–193. doi:10.1016/j.tics.2010.03.002
- Nambu, A. (2008). Seven problems on the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(6), 595–604. doi:10.1016/j.conb.2008.11.001
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111–117.
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1–17. http://doi.org/10.3758/CABN.7.1.1
- Nessler, D., Friedman, D., & Johnson, R. (2012). A new account of the effect of probability on task switching: ERP evidence following the manipulation of switch probability, cue informativeness and predictability. *Biological Psychology*, 91(2), 245–262. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.07.005
- Newton, A. T., Morgan, V. L., Rogers, B. P., & Gore, J. C. (2011). Modulation of steady state functional connectivity in the default mode and working memory networks by cognitive load. *Human Brain Mapping*, 32(10), 1649–1659. doi:10.1002/hbm.21138
- Njomboro, P., & Deb, S. (2014). Distinct Neuropsychological Correlates of Cognitive, Behavioral, and Affective Apathy Sub-Domains in Acquired Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, 5. doi:10.3389/fneur.2014.00073
- Nocera, J. R., Price, C., Fernandez, H. H., Amano, S., Vallabhajosula, S., Okun, M. S., ... Hass, C. J. (2010). Tests of dorsolateral frontal function correlate with objective tests of postural stability in early to moderate stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(9), 590–594. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.008
- Nolan, K. A., D'Angelo, D., & Hoptman, M. J. (2011). Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Research*, 187(1-2), 301–303. doi:10.1016/j.psychres.2010.10.032
- Nombela, C., Hughes, L. E., Owen, A. M., & Grahn, J. A. (2013). Into the groove: Can rhythm influence Parkinson's disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2564–2570. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.08.003
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1980). Attention to action : willed and automatic control of behavior. Center for human information processing (Technical report n°99). Reprinted in revised form. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, (1986), 4 (pp.1-18). New York : Plenum Press.
- Noyce, A. J., Nagy, A., Acharya, S., Hadavi, S., Bestwick, J. P., Fearnley, J., ... Giovannoni, G. (2014). Bradykinesia-akinesia incoordination test: validating an online keyboard test of upper limb function. *PloS One*, 9(4), e96260. doi:10.1371/journal.pone.0096260
- Nurmi, E., Ruottinen, H. M., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Sonninen, P., & Rinne, J. O. (2001). Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(4), 608–615.
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., & Nieuwboer, A. (2011). Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet. Neurology*, 10(8), 734–744. doi:10.1016/S1474-4422(11)70143-0
- Nutt, J. G., Carter, J. H., Van Houten, L., & Woodward, W. R. (1997). Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Annals of Neurology*, 42(3), 349–355. doi:10.1002/ana.410420311
- O'Donnell, B. F. (2007). Cognitive impairment in schizophrenia: a life span perspective. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 22(5), 398–405. doi:10.1177/1533317507304745
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 4–15.

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- O'Sullivan, S. S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A. D., Evans, A. H., Bose, S. K., ... Piccini, P. (2011). Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 4), 969–978. doi:10.1093/brain/awr003
- Obeso, I., Ray, N. J., Antonelli, F., Cho, S. S., & Strafella, A. P. (2011a). Combining functional imaging with brain stimulation in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, 23(5), 467–475. doi:10.3109/09540261.2011.621414
- Obeso, I., Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2011b). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 213(4), 435–445. doi:10.1007/s00221-011-2793-x
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, M., Álvarez, L., ... Jahanshahi, M. (2011c). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371–384. doi:10.1007/s00221-011-2736-6
- Obeso, I., Wilkinson, L., Rodríguez-Oroz, M.-C., Obeso, J. A., & Jahanshahi, M. (2013). Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 226(3), 451–462. doi:10.1007/s00221-013-3457-9
- Olde Dubbelink, K. T. E., Schoonheim, M. M., Deijen, J. B., Twisk, J. W. R., Barkhof, F., & Berendse, H. W. (2014). Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology*. doi:10.1212/WNL.0000000000001020
- Oliveira, F. T. P., Hickey, C., & McDonald, J. J. (2014). Proactive and reactive processes in the medial frontal cortex: an electrophysiological study. *PloS One*, 9(1), e84351. doi:10.1371/journal.pone.0084351
- Onton, J., & Makeig, S. (2006). Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Progress in Brain Research*, 159, 99–120. doi:10.1016/S0079-6123(06)59007-7
- Onton, J., Delorme, A., & Makeig, S. (2005). Frontal midline EEG dynamics during working memory. *NeuroImage*, 27(2), 341–356. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.04.014
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., & Makeig, S. (2006). Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 808–822. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.007
- Ortega-Cubero, S., Clavero, P., Irurzun, C., Gonzalez-Redondo, R., Guridi, J., Obeso, J. A., & Rodriguez-Oroz, M. C. (2013). Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on non-motor fluctuations in Parkinson's disease: 'Two-year' follow-up. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(5), 543–547. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.02.001
- Oswal, A., Litvak, V., Brucke, C., Huebl, J., Schneider, G.-H., Kuhn, A. A., & Brown, P. (2013). Cognitive Factors Modulate Activity within the Human Subthalamic Nucleus during Voluntary Movement in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 33(40), 15815–15826. doi:10.1523/JNEUROSCI.1790-13.2013
- Otto, A. R., Skatova, A., Madlon-Kay, S., & Daw, N. D. (2014). Cognitive Control Predicts Use of Model-based Reinforcement Learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–15. doi:10.1162/jocn_a_00709
- Oyama, G., Shimo, Y., Natori, S., Nakajima, M., Ishii, H., Arai, H., & Hattori, N. (2011). Acute effects of bilateral subthalamic stimulation on decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(3), 189–193. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.12.004
- Pallesen, K. J., Brattico, E., Bailey, C. J., Korvenoja, A., & Gjedde, A. (2009). Cognitive and emotional modulation of brain default operation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1065–1080. doi:10.1162/jocn.2009.21086
- Pani, P., Menghini, D., Napolitano, C., Calcagni, M., Armando, M., Sergeant, J. A., & Vicari, S. (2013). Proactive and reactive control of movement are differently affected in Attention Deficit Hyperactivity Disorder children. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3104–3111. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.032>
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingham and Rowland.
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurology*, 5(7), 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24 Suppl D, 5–12.
- Passingham, R. E., Bengtsson, S. L., & Lau, H. C. (2010). Medial frontal cortex: from self-generated action to reflection on one's own performance. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(1), 16–21. doi:10.1016/j.tics.2009.11.001
- Paterson, N. E., Wetzler, C., Hackett, A., & Hanania, T. (2012). Impulsive action and impulsive choice are mediated by distinct neuropharmacological substrates in rat. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 15(10), 1473–1487. doi:10.1017/S1461145711001635
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768–774.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(6), 417–424. doi:10.1038/35077500
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, 70(2), 453–469.

- Payoux, P., Remy, P., Damier, P., Miloudi, M., Loubinoux, I., Pidoux, B., ... Agid, Y. (2004). Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(8), 1307–1313. doi:10.1001/archneur.61.8.1307
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurology*, 70(5), 580–586. doi:10.1001/jamaneurol.2013.2110
- Perozzo, P., Rizzone, M., Bergamasco, B., Castelli, L., Lanotte, M., Tavella, A., ... Lopiano, L. (2001). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *Journal of the Neurological Sciences*, 192(1-2), 9–15.
- Pessoa, L., Gutierrez, E., Bandettini, P., & Ungerleider, L. (2002). Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron*, 35(5), 975–987.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73–89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525
- Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Rosen, J. B., Fink, G. R., ... Kalbe, E. (2014). Cognitive training in Parkinson's disease reduces cognitive decline in the long term. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. doi:10.1111/ene.12621
- Petrova, M., Raycheva, M., & Traykov, L. (2012). Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 27(8), 614–619. doi:10.1177/1533317512460562
- Pfeiffer, H. C. V., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., & Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(5), 307–318. doi:10.1111/ane.12189
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–1857.
- Philippe, G., Courvoisier, D. S., Billieux, J., Rochat, L., Schmidt, R. E., & Linden, M. V. der. (2010). Can the distinction between intentional and unintentional interference control help differentiate varieties of impulsivity? *Journal of Research in Personality*, 44(1), 46–52. doi:10.1016/j.jrp.2009.10.003
- Piai, V., Roelofs, A., Acheson, D. J., & Takashima, A. (2013). Attention for speaking: domain-general control from the anterior cingulate cortex in spoken word production. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00832
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342–353. doi:10.1093/cercor/6.3.342
- Pickering, A. D., & Pesola, F. (2014). Modeling dopaminergic and other processes involved in learning from reward prediction error: contributions from an individual differences perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 740. doi:10.3389/fnhum.2014.00740
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2007). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(4), 826–838. doi:10.1093/cercor/bhk031
- Pinto, S., Gentil, M., Krack, P., Sauleau, P., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(11), 1507–1515. http://doi.org/10.1002/mds.20601
- Pinto, S., Thobois, S., Costes, N., Le Bars, D., Benabid, A.-L., Broussolle, E., ... Gentil, M. (2004). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 3), 602–615. http://doi.org/10.1093/brain/awh074
- Pintor, L. P., Valldeoriola, F., Fernández-Egea, E., Sánchez, R., Rami, L., Tolosa, E., ... Bernardo, M. (2012). Use of electroconvulsive therapy in Parkinson disease with residual axial symptoms partially unresponsive to L-dopa: a pilot study. *The Journal of ECT*, 28(2), 87–91. doi:10.1097/YCT.0b013e31823c98c0
- Pirker, W. (2003). Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18 Suppl 7, S43–51. doi:10.1002/mds.10579
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S., & Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and *putamen* activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, 32(2), 151–161. doi:10.1002/ana.410320206
- Plessow, F., Fischer, R., Volkmann, J., & Schubert, T. (2014). Subthalamic deep brain stimulation restores automatic response activation and increases susceptibility to impulsive behavior in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 87, 16–21. doi:10.1016/j.bandc.2014.02.009
- Plotnik, M., Giladi, N., Dagan, Y., & Hausdorff, J. M. (2011). Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Experimental Brain Research*, 210(3-4), 529–538. doi:10.1007/s00221-011-2551-0
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73(6), 636–642.

- Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A., & Brown, P. (2009). Boosting Cortical Activity at *Beta*-Band Frequencies Slows Movement in Humans. *Current Biology*, 19(19), 1637–1641. doi:10.1016/j.cub.2009.07.074
- Poisson-Levy, A. (2014). *Plasticité anormale et maladie de Parkinson : de l'akinésie à l'hyperkinésie*, 226 p. Thèse de Neurosciences, Lyon 1.
- Politis, M., Wu, K., Loane, C., Brooks, D. J., Kiferle, L., Turkheimer, F. E., ... Piccini, P. (2014). Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *Journal of Clinical Investigation*, 124(3), 1340–1349. doi:10.1172/JCI71640
- Poljac, E., & Yeung, N. (2014). Dissociable neural correlates of intention and action preparation in voluntary task switching. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 24(2), 465–478. doi:10.1093/cercor/bhs326
- Pollak, L., Dobronevsky, Y., Prohorov, T., Bahunker, S., & Rabey, J. M. (2007). Low dose methylphenidate improves freezing in advanced Parkinson's disease during off-state. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (72), 145–148.
- Pollok, B., Krause, V., Martsch, W., Wach, C., Schnitzler, A., & Südmeyer, M. (2012). Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 13), 3203–3212. doi:10.1113/jphysiol.2012.231316
- Ponomarev, V. A., Mueller, A., Candrian, G., Grin-Yatsenko, V. A., & Kropotov, J. D. (2014). Group Independent Component Analysis (gICA) and Current Source Density (CSD) in the study of EEG in ADHD adults. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(1), 83–97. http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.015
- Posner, M. I. (1978). *Chronometric explorations of mind* (Lawrence Erlbaum). Oxford England.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32(1), 3–25. doi:10.1080/0033558008248231
- Prablanc, C., Desmurget, M., & Gréa, H. (2003). Neural control of on-line guidance of hand reaching movements. *Progress in Brain Research*, 142, 155–170. http://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)42012-8
- Priori, A., Foffani, G., Rossi, L., & Marceglia, S. (2013). Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Experimental Neurology*, 245, 77–86. doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.013
- Pyka, M., Beckmann, C. F., Schönig, S., Hauke, S., Heider, D., Kugel, H., ... Konrad, C. (2009). Impact of working memory load on fMRI resting state pattern in subsequent resting phases. *PLoS One*, 4(9), e7198. doi:10.1371/journal.pone.0007198
- Quilodran, R., Rothé, M., & Procyk, E. (2008). Behavioral Shifts and Action Valuation in the Anterior Cingulate Cortex. *Neuron*, 57(2), 314–325. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.031
- Rabbitt, P. (Ed.). (1997). *Methodology of frontal and executive function*. East Sussex, U.K: Psychology Press.
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., ... Lisman, J. E. (2001). Gating of human *theta* oscillations by a working memory task. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(9), 3175–3183.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083–1090; discussion 1097–1099. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.041"
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Rakshi, J. S., Uema, T., Ito, K., Bailey, D. L., Morrish, P. K., Ashburner, J., ... Brooks, D. J. (1999). Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [(18)F]dopa-PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 9), 1637–1650.
- Ramoser, H., Muller-Gerking, J., & Pfurtscheller, G. (2000). Optimal spatial filtering of single trial EEG during imagined hand movement. *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, 8(4), 441–446. doi:10.1109/86.895946
- Rascol, O., Arnulf, I., Peyro-Saint Paul, H., Brefel-Courbon, C., Vidailhet, M., Thalamas, C., ... Agid, Y. (2001). Idazoxan, an *alpha*-2 antagonist, and L-DOPA-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(4), 708–713.
- Rauch, W. A., Gold, A., & Schmitt, K. (2012). To what extent are task-switching deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder independent of impaired inhibition? *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 4(4), 179–187. http://doi.org/10.1007/s12402-012-0083-5
- Ray, N. J., Brittain, J.-S., Holland, P., Joundi, R. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Jenkinson, N. (2012). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *NeuroImage*, 60(1), 271–278. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.035
- Redick, T. S. (2014). Cognitive control in context: Working memory capacity and proactive control. *Acta Psychologica*, 145, 1–9. doi:10.1016/j.actpsy.2013.10.010
- Reichenberg, A., & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133(5), 833–858. http://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.833
- Reid, R. C., Cyders, M. A., Moghaddam, J. F., & Fong, T. W. (2014). Psychometric properties of the Barratt Impulsiveness Scale in patients with gambling disorders, hypersexuality, and methamphetamine dependence. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1640–1645. doi:10.1016/j.addbeh.2013.11.008

- Reineberg, A. E., Andrews-Hanna, J. R., Depue, B., Friedman, N. P., & Banich, M. T. (2014). Resting-state networks predict individual differences in common and specific aspects of executive function. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.045
- Reise, S. P., Moore, T. M., Sabb, F. W., Brown, A. K., & London, E. D. (2013). The Barratt Impulsiveness Scale-11: reassessment of its structure in a community sample. *Psychological Assessment*, 25(2), 631–642. doi:10.1037/a0032161
- Remberk, B., Namysowska, I., & Rybakowski, F. (2012). Cognition and communication dysfunctions in early-onset schizophrenia: effect of risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), 348–354. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.07.007
- Reuter, B., Jäger, M., Bottlender, R., & Kathmann, N. (2007). Impaired action control in schizophrenia: the role of volitional saccade initiation. *Neuropsychologia*, 45(8), 1840–1848. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.006
- Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J. B., & de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences*, 40(2), 305–315. doi:10.1016/j.paid.2005.03.024
- Ribeiro, M.-J., Vidailhet, M., Loc'h, C., Dupel, C., Nguyen, J. P., Ponchant, M., ... Remy, P. (2002). Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 59(4), 580–586.
- Richard-Devantoy, S., Szanto, K., Butters, M. A., Kalkus, J., & Dombrovski, A. Y. (2014). Cognitive inhibition in older high-lethality suicide attempters. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. doi:10.1002/gps.4138
- Ridderinkhof, K. R. (2002). Micro- and macro-adjustments of task set: activation and suppression in conflict tasks. *Psychological Research*, 66(4), 312–323. doi:10.1007/s00426-002-0104-7
- Rivlin-Etzion, M., Marmor, O., Heimer, G., Raz, A., Nini, A., & Bergman, H. (2006). Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 629–637. doi:10.1016/j.conb.2006.10.002
- Robbins, T. W. (2005). Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *The Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 140–146. doi:10.1002/cne.20717
- Robbins, T. W., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(5), 597–607. doi:10.1002/mds.25853
- Robbins, T. W., Gillan, C. M., Smith, D. G., de Wit, S., & Ersche, K. D. (2012). Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 81–91. doi:10.1016/j.tics.2011.11.009
- Robinson, H., Calamia, M., Gläscher, J., Bruss, J., & Tranel, D. (2014). Neuroanatomical correlates of executive functions: a neuropsychological approach using the EXAMINER battery. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(1), 52–63. doi:10.1017/S135561771300060X
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363(1507), 3137–3146. doi:10.1098/rstb.2008.0093
- Roche, R. A. P., Dockree, P. M., Garavan, H., Foxe, J. J., Robertson, I. H., & O'Mara, S. M. (2004). EEG *alpha* power changes reflect response inhibition deficits after traumatic brain injury (TBI) in humans. *Neuroscience Letters*, 362(1), 1–5. doi:10.1016/j.neulet.2003.11.064
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1128–1139. doi:10.1016/S1474-4422(09)70293-5
- Rodriguez-Oroz, M. C., López-Azcárate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., ... Obeso, J. A. (2011a). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 1), 36–49. doi:10.1093/brain/awq301
- Rossi, L., Marceglia, S., Foffani, G., Cogiamanian, F., Tamma, F., Rampini, P., ... Priori, A. (2008). Subthalamic local field potential oscillations during ongoing deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 76(5), 512–521. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.01.023
- Roussel, M., & Godefroy, O. (2008). La batterie GREFEX?: données normatives. In *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (Solal). Marseille: O Godefroy et les membres du GREFEX.
- Roussel, M., Dujardin, K., Hénon, H., & Godefroy, O. (2012). Is the frontal dysexecutive syndrome due to a working memory deficit? Evidence from patients with stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 7), 2192–2201. doi:10.1093/brain/aws132
- Royer, A., Schneider, F. C. G., Grosselet, A., Pellet, J., Barral, F.-G., Laurent, B., ... Lang, F. (2009). Brain activation during executive processes in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 173(3), 170–176. doi:10.1016/j.psychres.2009.02.009
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, 20(1), 351–358.
- Rubin, O., & Meiran, N. (2005). On the origins of the task mixing cost in the cuing task-switching paradigm. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 31(6), 1477–1491. doi:10.1037/0278-7393.31.6.1477
- Ruge, H., Jamadar, S., Zimmermann, U., & Karayanidis, F. (2013). The many faces of preparatory control in task switching: reviewing a decade of fMRI research. *Human Brain Mapping*, 34(1), 12–35. doi:10.1002/hbm.21420
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425–435.

- Rushworth, M. F. S., Hadland, K. A., Paus, T., & Sipila, P. K. (2002). Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2577–2592.
- Rushworth, M. F. S., & Taylor, P. C. J. (2007). A paradoxical role for inhibition in initiation. *Neuron*, 54(5), 669–670. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.025
- Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, 70(6), 1054–1069. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.014
- Rushworth, M. F. S., Walton, M. E., Kennerley, S. W., & Bannerman, D. M. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 410–417. doi:10.1016/j.tics.2004.07.009
- Sala-Llonch, R., Peña-Gómez, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vidal-Piñero, D., Bargalló, N., Junqué, C., & Bartrés-Faz, D. (2012). Brain connectivity during resting state and subsequent working memory task predicts behavioural performance. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(9), 1187–1196. doi:10.1016/j.cortex.2011.07.006
- Sali, A. W., Anderson, B. A., & Yantis, S. (2013). Reinforcement learning modulates the stability of cognitive control settings for object selection. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 95. doi:10.3389/fnint.2013.00095
- Santaniello, S., Montgomery, E. B., Gale, J. T., & Sarma, S. V. (2012). Non-stationary discharge patterns in motor cortex under subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6, 35. doi:10.3389/fnint.2012.00035
- Sapir, A., d'Avossa, G., McAvoy, M., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). Brain signals for spatial attention predict performance in a motion discrimination task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(49), 17810–17815. doi:10.1073/pnas.0504678102
- Sapir, S., Ramig, L. O., & Fox, C. M. (2011). Intensive voice treatment in Parkinson's disease: Lee Silverman Voice Treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(6), 815–830. doi:10.1586/ern.11.43
- Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51(1), 142–148.
- Sarnthein, J., & Jeanmonod, D. (2007). High thalamocortical *theta* coherence in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(1), 124–131. doi:10.1523/JNEUROSCI.2411-06.2007
- Savola, J.-M., Hill, M., Engstrom, M., Merivuori, H., Wurster, S., McGuire, S. G., ... Brotchie, J. M. (2003). Fipamezole (JP-1730) is a potent *alpha2* adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(8), 872–883. doi:10.1002/mds.10464
- Schapira, A. H. V. (2007). Future directions in the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22 Suppl 17, S385–391. doi:10.1002/mds.21679
- Schapira, A. H. V. (2008). Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 7(1), 97–109. doi:10.1016/S1474-4422(07)70327-7
- Scherbaum, S., Dshemuchadse, M., Ruge, H., & Goschke, T. (2012). Dynamic goal states: adjusting cognitive control without conflict monitoring. *NeuroImage*, 63(1), 126–136. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.021
- Scherman, D., Desnos, C., Darchen, F., Pollak, P., Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1989). Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Annals of Neurology*, 26(4), 551–557. doi:10.1002/ana.410260409
- Schneider, W., and Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: i. detection, search, and attention. *Psychol. Rev.* 84, 1–66.
- Schrag, A. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(3), 308–312. doi:10.1136/jnnp.69.3.308
- Schroll, H., & Hamker, F. H. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnsys.2013.00122
- Schubert, T., Volkman, J., Müller, U., Sturm, V., Voges, J., Freund, H.-J., & Von Cramon, D. Y. (2002). Effects of pallidal deep brain stimulation and levodopa treatment on reaction-time performance in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 144(1), 8–16. doi:10.1007/s00221-002-1020-1
- Sebastian, A., Gerdes, B., Feige, B., Klöppel, S., Lange, T., Philipsen, A., ... Tüscher, O. (2012). Neural correlates of interference inhibition, action withholding and action cancelation in adult ADHD. *Psychiatry Research*, 202(2), 132–141. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.010
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- Seeman, P. (2015). Parkinson's Disease Treatment may cause Impulse-Control Disorder via Dopamine D3 Receptors. *Synapse (New York, N.Y.)*. doi:10.1002/syn.21805
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 19(1), 43–61. doi:10.1177/1073858412440596
- Seron, X. (2009). L'individualisation des fonctions exécutives?: historique et repères. *Revue de neuropsychologie*, 1(1), 16. doi:10.3917/rne.011.0016

- Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal?: a la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In *Neuropsychologie des lobes frontaux* (Solal, pp. 33–88). Marseille: M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. Andrès.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure* (Cambridge University Press).
- Shallice, T. & Burgess, P.W. (1991). Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions. In H.S. Levin, H.M. Eisenberg & A.R. Benton (Eds.), *Frontal lobe functions and dysfunction* (pp. 125-138). Oxford: Oxford University Press.
- Shallice, T., Marzocchi, G. M., Coser, S., Del Savio, M., Meuter, R. F., & Rumiati, R. I. (2002). Executive function profile of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 43–71. doi:10.1207/S15326942DN2101_3
- Sharma, T. (2002). Impact on cognition of the use of antipsychotics. *Current Medical Research and Opinion*, 18 Suppl 3, s13–17.
- Sharp, D. J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C. F., James, S. G., Patel, M. C., & Mehta, M. A. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(13), 6106–6111. doi:10.1073/pnas.1000175107
- Shen, C.-C., Tsai, S.-J., Perng, C.-L., Kuo, B. I.-T., & Yang, A. C. (2013). Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology*, 81(17), 1538–1544. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a956ad
- Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The Expected Value of Control: An Integrative Theory of Anterior Cingulate Cortex Function. *Neuron*, 79(2), 217–240. doi:10.1016/j.neuron.2013.07.007
- Shulman, L. M., Gruber-Baldini, A. L., Anderson, K. E., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman, P. S., & Weiner, W. J. (2008). The evolution of disability in Parkinson disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), 790–796. doi:10.1002/mds.21879
- Siegel, J. S., Snyder, A. Z., Metcalf, N. V., Fucetola, R. P., Hacker, C. D., Shimony, J. S., ... Corbetta, M. (2014). The circuitry of abulia: Insights from functional connectivity MRI. *NeuroImage. Clinical*, 6, 320–326. doi:10.1016/j.nicl.2014.09.012
- Siegel, M., Donner, T. H., & Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*. doi:10.1038/nrn3137
- Siepel, F. J., Brønneck, K. S., Booi, J., Ravina, B. M., Lebedev, A. V., Pereira, J. B., ... Aarsland, D. (2014). Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(14), 1802–1808. doi:10.1002/mds.26051
- Silberstein, P. (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*, 128(6), 1277–1291. doi:10.1093/brain/awh480
- Simon, J. R., & Rudell, A. P. (1967). Auditory S-R compatibility: the effect of an irrelevant cue on information processing. *The Journal of Applied Psychology*, 51(3), 300–304.
- Singh, K. D., & Fawcett, I. P. (2008). Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *NeuroImage*, 41(1), 100–112. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.01.051
- Sinha, N., Manohar, S., & Husain, M. (2013). Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 255–283. doi:10.1111/jnp.12013
- Skidmore, F. M., Yang, M., Baxter, L., von Deneen, K. M., Collingwood, J., He, G., ... Liu, Y. (2013). Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *NeuroImage*, 75, 249–261. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.056
- Slachevsky, A., Pena, M., Perez, C., Bravo, E., & Alegria, P. (2006). Neuroanatomical basis of behavioral disturbances in patients with prefrontal lesions. *Biological Research*, 39, 237–250.
- Smeding, H. M. M., Goudriaan, A. E., Foncke, E. M. J., Schuurman, P. R., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(5), 517–519. doi:10.1136/jnnp.2006.102061
- Smid, H. G. O. M., Martens, S., de Witte, M. R., & Bruggeman, R. (2013). Inflexible minds: impaired attention switching in recent-onset schizophrenia. *PloS One*, 8(10), e78062. doi:10.1371/journal.pone.0078062
- Smith, G. T., Fischer, S., Cyders, M. A., Annus, A. M., Spillane, N. S., & McCarthy, D. M. (2007). On the validity and utility of discriminating among impulsivity-like traits. *Assessment*, 14(2), 155–170. doi:10.1177/1073191106295527
- Smittenaar, P., Guitart-Masip, M., Lutti, A., & Dolan, R. J. (2013). Preparing for selective inhibition within frontostriatal loops. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(46), 18087–18097. doi:10.1523/JNEUROSCI.2167-13.2013
- Soares, J., Kliem, M. A., Betarbet, R., Greenamyre, J. T., Yamamoto, B., & Wichmann, T. (2004). Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(29), 6417–6426. doi:10.1523/JNEUROSCI.0836-04.2004
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006a). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579–584. doi:10.1136/jnnp.2005.075929
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006b). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579–584. doi:10.1136/jnnp.2005.075929

- Soh, S.-E., Morris, M. E., & McGinley, J. L. (2011). Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(1), 1–9. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.012
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M. P., Bouthenet, M. L., & Schwartz, J. C. (1990). Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347(6289), 146–151. doi:10.1038/347146a0
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of Aggression and Violence in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913–920. doi:10.1093/schbul/sbr103
- Spatt, J., & Goldenberg, G. (1993). Components of random generation by normal subjects and patients with dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 23(2), 231–242. doi:10.1006/brcg.1993.1057
- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and Gait Improvement Among People With Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(3), 562–570. doi:10.1016/j.apmr.2012.10.026
- Sprenger, F., & Poewe, W. (2013). Management of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 27(4), 259–272. doi:10.1007/s40263-013-0053-2
- Sripada, C. S., Kessler, D., & Angstadt, M. (2014a). Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(39), 14259–14264. doi:10.1073/pnas.1407787111
- Sripada, C., Kessler, D., Fang, Y., Welsh, R. C., Prem Kumar, K., & Angstadt, M. (2014b). Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4693–4705. doi:10.1002/hbm.22504
- Starkstein, S. E. (2012). Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(2), 174–178. doi:10.1002/mds.24061
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(10), 1088–1092. doi:10.1136/jnnp.2007.136895
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134–139.
- Staub, B., Doignon-Camus, N., Bacon, E., & Bonnefond, A. (2014). Age-related differences in the recruitment of proactive and reactive control in a situation of sustained attention. *Biological Psychology*, 103C, 38–47. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.08.007
- Stayte, S., & Vissel, B. (2014). Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnins.2014.00113
- Steenbergen, L., Sellaro, R., Hommel, B., & Colzato, L. S. (2015). Tyrosine promotes cognitive flexibility: Evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. *Neuropsychologia*, 69, 50–55. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.022
- Stefanova, E., Potrebic, A., Ziropadja, L., Maric, J., Ribaric, I., & Kostic, V. S. (2006). Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1-2), 131–137. doi:10.1016/j.jns.2006.05.031
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Coxon, J. P., Verryt, T. S., Acharya, P. P., & Byblow, W. D. (2009). Repetitive stimulation of premotor cortex affects primary motor cortex excitability and movement preparation. *Brain Stimulation*, 2(3), 152–162. doi:10.1016/j.brs.2009.01.001
- Stoffers, D., Bosboom, J. L. W., Deijen, J. B., Wolters, E. C., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2008). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *NeuroImage*, 41(2), 212–222. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.02.027
- Strafella, A. P., Lozano, A. M., Lang, A. E., Ko, J. H., Poon, Y.-Y., & Moro, E. (2007). Subdural motor cortex stimulation in Parkinson's disease does not modify movement-related rCBF pattern. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(14), 2113–2116. doi:10.1002/mds.21691
- Strauss, M. E. (1993). Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19(2), 215–231.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. doi:10.1037/h0054651
- Stuphorn, V., & Emeric, E. E. (2012). Proactive and reactive control by the medial frontal cortex. *Frontiers in Neuroengineering*, 5, 9. doi:10.3389/fneng.2012.00009
- Stuphorn, V., Brown, J. W., & Schall, J. D. (2010). Role of supplementary eye field in saccade initiation: executive, not direct, control. *Journal of Neurophysiology*, 103(2), 801–816. doi:10.1152/jn.00221.2009
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289–298.
- Sumner, P., & Husain, M. (2008). At the edge of consciousness: automatic motor activation and voluntary control. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 14(5), 474–486. doi:10.1177/1073858408314435
- Sumner, P., Nachev, P., Morris, P., Peters, A. M., Jackson, S. R., Kennard, C., & Husain, M. (2007). Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action. *Neuron*, 54(5), 697–711. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.016
- Sutton, R., & Barto, A. (1998). *Reinforcement learning: an introduction* (MIT Press). Cambridge.

- Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 38(5), 596–612.
- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T. M., McEvoy, L. K., Dreyer, S., ... Aron, A. R. (2009). Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(40), 12675–12685. doi:10.1523/JNEUROSCI.3359-09.2009
- Swick, D., & Chatham, C. H. (2014). Ten years of inhibition revisited. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00329
- Swick, D., & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, 40(8), 1240–1253.
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655–1665. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.070
- Szeto, J. Y. Y., Mowszowski, L., Gilat, M., Walton, C. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2015). Assessing the utility of the Movement Disorder Society Task Force Level 1 diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(1), 31–35. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.020
- Takeda, M., Tachibana, H., Shibuya, N., Nakajima, Y., Okuda, B., Sugita, M., & Tanaka, H. (1999). Pure Anomic Aphasia Caused by a Subcortical Hemorrhage in the Left Temporo-parieto-occipital Lobe. *Internal Medicine*, 38(3), 293–295. doi:10.2169/internalmedicine.38.293
- Tang, A. (2010). Applications of Second Order Blind Identification to High-Density EEG-Based Brain Imaging: A Review. In L. Zhang, B.-L. Lu, & J. Kwok (Eds.), *Advances in Neural Networks - ISNN 2010* (Vol. 6064, pp. 368–377). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Retrieved from http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-13318-3_46
- Tang, A., Sutherland, M., & Wang, Y. (2006). Contrasting single-trial ERPs between experimental manipulations: Improving differentiability by blind source separation. *NeuroImage*, 29(1), 335–346. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.058
- Tang, C. C., Poston, K. L., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2010). Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(3), 1049–1056. doi:10.1523/JNEUROSCI.4188-09.2010
- Tanji, J., & Mushiake, H. (1996). Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 3(2), 143–150.
- Teramoto, H., Morita, A., Ninomiya, S., Shiota, H., & Kamei, S. (2014). Relation between freezing of gait and frontal function in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1046–1049. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.06.022
- Terman, D., Rubin, J. E., Yew, A. C., & Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2963–2976. doi:20026266
- Tessitore, A., Amboni, M., Esposito, F., Russo, A., Picillo, M., Marcuccio, L., ... Barone, P. (2012). Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(6), 781–787. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.03.018
- Thakkar, K. N., Schall, J. D., Boucher, L., Logan, G. D., & Park, S. (2011). Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(1), 55–62. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.016
- Thiel, C. M., & Fink, G. R. (2007). Visual and auditory alertness: modality-specific and supramodal neural mechanisms and their modulation by nicotine. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 2758–2768. doi:10.1152/jn.00017.2007
- Thiel, C. M., Zilles, K., & Fink, G. R. (2004). Cerebral correlates of alerting, orienting and reorienting of visuospatial attention: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, 21(1), 318–328.
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhommée, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., ... Krack, P. (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 4), 1111–1127. doi:10.1093/brain/awq032
- Thobois, S., Hotton, G. R., Pinto, S., Wilkinson, L., Limousin-Dowsey, P., Brooks, D. J., & Jahanshahi, M. (2007). STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(6), 1173–1184. <http://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600425>
- Thobois, S., Lhommée, E., Klinger, H., Ardouin, C., Schmitt, E., Bichon, A., ... Krack, P. (2013). Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 5), 1568–1577. doi:10.1093/brain/awt067
- Tichavsky, P., & Yeredor, A. (2009). Fast Approximate Joint Diagonalization Incorporating Weight Matrices. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 57(3), 878–891. doi:10.1109/TSP.2008.2009271
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov. 15;25(15):2649–53.
- Torta, D. M. E., Vizzari, V., Castelli, L., Zibetti, M., Lanotte, M., Lopiano, L., & Geminiani, G. (2012). Impulsivities and Parkinson's disease: delay aversion is not worsened by Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus. *PLoS One*, 7(9), e43261. doi:10.1371/journal.pone.0043261

- Trapp, S., Schroll, H., & Hamker, F. H. (2012). Open and closed loops: A computational approach to attention and consciousness. *Advances in Cognitive Psychology / University of Finance and Management in Warsaw*, 8(1), 1–8. doi:10.2478/v10053-008-0096-y
- Tremblay, C., Achim, A. M., Macoir, J., & Monetta, L. (2013). The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(11), 1265–1272. doi:10.1136/jnnp-2013-305021
- Turken, A. U., & Swick, D. (1999). Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2(10), 920–924. doi:10.1038/13224
- Ulla, M., Thobois, S., Lemaire, J.-J., Schmitt, A., Derost, P., Broussolle, E., ... Durif, F. (2006). Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(12), 1363–1366. doi:10.1136/jnnp.2006.096628
- Ullsperger, M., & King, J. A. (2010). Proactive and reactive recruitment of cognitive control: Comment on Hikosaka and Isoda. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(5), 191–192. doi:10.1016/j.tics.2010.02.006
- Usher, M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., & Aston-Jones, G. (1999). The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science (New York, N.Y.)*, 283(5401), 549–554.
- Vaillancourt, D. E., Schonfeld, D., Kwak, Y., Bohnen, N. I., & Seidler, R. (2013). Dopamine overdose hypothesis: evidence and clinical implications. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(14), 1920–1929. doi:10.1002/mds.25687
- Vallesi, A., D'Agati, E., Pasini, A., Pitzianti, M., & Curatolo, P. (2013). Impairment in flexible regulation of speed and accuracy in children with ADHD. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(9), 1016–1020. doi:10.1017/S1355617713000969
- Van Belle, J., Vink, M., Durston, S., & Zandbelt, B. B. (2014). Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, 103C, 65–74. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.014
- Van den Wildenberg, W. P. M., van Boxtel, G. J. M., van der Molen, M. W., Bosch, D. A., Speelman, J. D., & Brunia, C. H. M. (2006). Stimulation of the Subthalamic Region Facilitates the Selection and Inhibition of Motor Responses in Parkinson's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(4), 626–636. doi:10.1162/jocn.2006.18.4.626
- Van der Does, A. J., Dingemans, P. M., Linszen, D. H., Nugter, M. A., & Scholte, W. F. (1993). Symptom dimensions and cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23(3), 745–753.
- Van Eimeren, T., Ballanger, B., Pellecchia, G., Miyasaki, J. M., Lang, A. E., & Strafella, A. P. (2009a). Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2758–2766. doi:10.1038/sj.npp.npp2009124
- Van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., & Strafella, A. P. (2009b). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of Neurology*, 66(7), 877–883. doi:10.1001/archneurol.2009.97
- Van Wouwe, N. C., Band, G. P. H., & Ridderinkhof, K. R. (2009). Proactive control and episodic binding in context processing effects. *Acta Psychologica*, 131(3), 245–253. doi:10.1016/j.actpsy.2009.05.003
- Van Wouwe, N. C., Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Band, G. P. H., Abisogun, A., Elias, W. J., ... Wylie, S. A. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves reward-based decision-learning in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 30. doi:10.3389/fnhum.2011.00030
- Van Wouwe, N. C., van den Wildenberg, W. P. M., Claassen, D. O., Kanoff, K., Bashore, T. R., & Wylie, S. A. (2014). Speed pressure in conflict situations impedes inhibitory action control in Parkinson's disease. *Biological Psychology*, 101, 44–60. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.07.002
- Vanderhasselt, M.-A., De Raedt, R., De Paepe, A., Aarts, K., Otte, G., Van Dorpe, J., & Pourtois, G. (2014). Abnormal proactive and reactive cognitive control during conflict processing in major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(1), 68–80. doi:10.1037/a0035816
- Vandierendonck, A., Liefoghe, B., & Verbruggen, F. (2010). Task switching: interplay of reconfiguration and interference control. *Psychological Bulletin*, 136(4), 601–626. doi:10.1037/a0019791
- Varanese, S., Perfetti, B., Ghilardi, M. F., & Di Rocco, A. (2011). Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PloS One*, 6(3), e17846. doi:10.1371/journal.pone.0017846
- Venkataraman, A., Whitford, T. J., Westin, C.-F., Golland, P., & Kubicki, M. (2012). Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 7–12. doi:10.1016/j.schres.2012.04.021
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418–424. doi:10.1016/j.tics.2008.07.005
- Verbruggen, F., Stevens, T., & Chambers, C. D. (2014). Proactive and reactive stopping when distracted: an attentional account. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 40(4), 1295–1300. doi:10.1037/a0036542
- Vercruyse, S., Gilat, M., Shine, J. M., Heremans, E., Lewis, S., & Nieuwboer, A. (2014). Freezing beyond gait in Parkinson's disease: a review of current neurobehavioral evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 213–227. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.04.010

- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E. C., & Pérez-García, M. (2007). Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2-3), 213–219. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.025
- Vigario, R., Sarela, J., Jousmiki, V., Hamalainen, M., & Oja, E. (2000). Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(5), 589–593. doi:10.1109/10.841330
- Vingerhoets, F. J. G., Villemure, J.-G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E., & Ghika, J. (2002). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, 58(3), 396–401.
- Vink, M., Zandbelt, B. B., Gladwin, T., Hillegers, M., Hoogendam, J. M., van den Wildenberg, W. P. M., ... Kahn, R. S. (2014). Frontostriatal activity and connectivity increase during proactive inhibition across adolescence and early adulthood. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4415–4427. doi:10.1002/hbm.22483
- Visintin, E., De Panfilis, C., Antonucci, C., Capecci, C., Marchesi, C., & Sambataro, F. (2014). Parsing The Intrinsic Networks Underlying Attention: A Resting State Study. *Behavioural Brain Research*. doi:10.1016/j.bbr.2014.10.002
- Vitali, P., Abutaleb, J., Tettamanti, M., Rowe, J., Scifo, P., Fazio, F., ... Perani, D. (2005). Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity. *Brain and Language*, 93(1), 32–45. doi:10.1016/j.bandl.2004.08.005
- Voon, V., & Dalley, J. W. (2011). Parkinson disease: impulsive choice-Parkinson disease and dopaminergic therapy. *Nature Reviews. Neurology*, 7(10), 541–542. doi:10.1038/nrneuro.2011.139
- Voorn, P., Vanderschuren, L. J. M. J., Groenewegen, H. J., Robbins, T. W., & Pennartz, C. M. A. (2004). Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends in Neurosciences*, 27(8), 468–474. doi:10.1016/j.tins.2004.06.006
- Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi?, A. (2014). A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. *BMC Neuroscience*, 15(1), 19. doi:10.1186/1471-2202-15-19
- Waites, A. B., Stanislavsky, A., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2005). Effect of prior cognitive state on resting state networks measured with functional connectivity. *Human Brain Mapping*, 24(1), 59–68. doi:10.1002/hbm.20069
- Wang, K., Li, Q., Zheng, Y., Wang, H., & Liu, X. (2014). Temporal and spectral profiles of *stimulus-stimulus* and *stimulus-response* conflict processing. *NeuroImage*, 89, 280–288. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.045
- Wang, Q., Chan, R., Sun, J., Yao, J., Deng, W., Sun, X., ... Li, T. (2007). Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: a study of first-episode neuroleptic-naive schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophrenia Research*, 89(1-3), 293–298. doi:10.1016/j.schres.2006.08.030
- Wang, Y., Chen, X., Wang, T., Sun, Y. N., Han, L. N., Li, L. B., ... Liu, J. (2014). Additional noradrenergic depletion aggravates forelimb akinesia and abnormal subthalamic nucleus activity in a rat model of Parkinson's disease. *Life Sciences*, 119(1-2), 18–27. doi:10.1016/j.lfs.2014.10.007
- Wardak, C., Ramanoël, S., Guipponi, O., Boulinguez, P., & Ben Hamed, S. (2012). Proactive inhibitory control varies with task context. *The European Journal of Neuroscience*, 36(11), 3568–3579. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08264.x
- Watanabe, M., & Munoz, D. P. (2009). Neural correlates of conflict resolution between automatic and volitional actions by basal ganglia. *The European Journal of Neuroscience*, 30(11), 2165–2176. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06998.x
- Weinberger, M., Hutchison, W. D., & Dostrovsky, J. O. (2009). Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Experimental Neurology*, 219(1), 58–61. doi:10.1016/j.expneurol.2009.05.014
- Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J. A., Lyons, K. E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E. D., ... Voon, V. (2009). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(10), 1461–1467. doi:10.1002/mds.22571
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., ... Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, 67(5), 589–595. doi:10.1001/archneurol.2010.65
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J. A., Xie, S. X., & Siderowf, A. (2012). Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Movement Disorders*, 27(2), 242–247. doi:10.1002/mds.24023
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biological Psychiatry*, 47(1), 51–60.
- Weiss, E. M. (2012). Neuroimaging and neurocognitive correlates of aggression and violence in schizophrenia. *Scientifica*, 2012, 158646. doi:10.6064/2012/158646
- Welt, L. (1888). Über charakterveränderungen des menschen infolge von läsionen des stirnhirns. *Dtsch Arch Klin Med*, 42, 339–90.
- Welter, M.-L., Schüpbach, M., Czernecki, V., Karachi, C., Fernandez-Vidal, S., Golmard, J.-L., ... Agid, Y. (2014). Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 82(15), 1352–1361. doi:10.1212/WNL.0000000000000315
- Werner, C. J., Dogan, I., Saß, C., Mirzazade, S., Schiefer, J., Shah, N. J., ... Reetz, K. (2014). Altered resting-state connectivity in Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2582–2593. doi:10.1002/hbm.22351
- West, R., & Bailey, K. (2012). ERP correlates of dual mechanisms of control in the counting Stroop task: Dual mechanisms of control. *Psychophysiology*, 49(10), 1309–1318. doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01464.x

- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2003). Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: application of the UPPS impulsive behavior scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 11(3), 210–217.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 49–76. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049
- Whitson, L. R., Karayanidis, F., Fulham, R., Provost, A., Michie, P. T., Heathcote, A., & Hsieh, S. (2014). Reactive control processes contributing to residual switch cost and mixing cost across the adult lifespan. *Frontiers in Psychology*, 5, 383. doi:10.3389/fpsyg.2014.00383
- Whittington, M. A., Traub, R. D., Kopell, N., Ermentrout, B., & Buhl, E. H. (2000). Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 38(3), 315–336.
- Wichmann, T., DeLong, M. R., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2011). Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1032–1041. doi:10.1002/mds.23695
- Wiecki, T. V., & Frank, M. J. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review*, 120(2), 329–355. doi:10.1037/a0031542
- Wingeier, B., Tcheng, T., Koop, M. M., Hill, B. C., Heit, G., & Bronte-Stewart, H. M. (2006). Intra-operative STN DBS attenuates the prominent *beta* rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 197(1), 244–251. doi:10.1016/j.expneurol.2005.09.016
- Witjas, T., Kaphan, E., Régis, J., Jouve, E., Chérif, A. A., Péragnet, J.-C., & Azulay, J. P. (2007). Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1729–1734. doi:10.1002/mds.21602
- Witt, K., Daniels, C., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M. O., Kloss, M., ... Deuschl, G. (2011). Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 310(1-2), 261–266. doi:10.1016/j.jns.2011.06.028
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M. O., ... Deuschl, G. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*, 7(7), 605–614. doi:10.1016/S1474-4422(08)70114-5
- Witt, K., Granert, O., Daniels, C., Volkmann, J., Falk, D., van Eimeren, T., & Deuschl, G. (2013). Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 7), 2109–2119. doi:10.1093/brain/awt151
- Wu, B., Han, L., Sun, B.-M., Hu, X.-W., & Wang, X.-P. (2014). Influence of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(1), 153–161. doi:10.1007/s12264-013-1389-9
- Wylie, S. A., Claassen, D. O., Kanoff, K. E., Ridderinkhof, K. R., & van den Wildenberg, W. P. M. (2013). Impaired inhibition of prepotent motor actions in patients with Tourette syndrome. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(5), 349–356. doi:10.1503/jpn.120138
- Wylie, S. A., Stout, J. C., & Bashore, T. R. (2005). Activation of conflicting responses in Parkinson's disease: evidence for degrading and facilitating effects on response time. *Neuropsychologia*, 43(7), 1033–1043. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.008
- Wylie, S. A., van den Wildenberg, W. P. M., Ridderinkhof, K. R., Bashore, T. R., Powell, V. D., Manning, C. A., & Wooten, G. F. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47(1), 145–157. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001
- Xu, J., Rees, G., Yin, X., Song, C., Han, Y., Ge, H., ... Liu, S. (2014). Spontaneous neuronal activity predicts intersubject variations in executive control of attention. *Neuroscience*, 263, 181–192. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.01.020
- Xue, G., Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2008). Common neural substrates for inhibition of spoken and manual responses. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(8), 1923–1932. doi:10.1093/cercor/bhm220
- Yan, H., Tian, L., Yan, J., Sun, W., Liu, Q., Zhang, Y.-B., ... Zhang, D. (2012). Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS One*, 7(9), e45659. doi:10.1371/journal.pone.0045659
- Yang, H., Zhou, X. J., Zhang, M.-M., Zheng, X.-N., Zhao, Y.-L., & Wang, J. (2013). Changes in spontaneous brain activity in early Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 549, 24–28. doi:10.1016/j.neulet.2013.05.080
- Yasumura, A., Kokubo, N., Yamamoto, H., Yasumura, Y., Nakagawa, E., Kaga, M., ... Inagaki, M. (2014). Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain & Development*, 36(2), 97–106. doi:10.1016/j.braindev.2013.01.005
- Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tandé, D., ... Agid, Y. (2007). A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*, 34(2), 618–638. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.026
- Yeredor, A. (2000). Blind separation of Gaussian sources via second-order statistics with asymptotically optimal weighting. *IEEE Signal Processing Letters*, 7(7), 197–200. doi:10.1109/97.847367
- Yeung, N., & Monsell, S. (2003). The effects of recent practice on task switching. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(5), 919–936. doi:10.1037/0096-1523.29.5.919

- Yordanova, J., Albrecht, B., Uebel, H., Kirov, R., Banaschewski, T., Rothenberger, A., & Kolev, V. (2011). Independent oscillatory patterns determine performance fluctuations in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 6), 1740–1750. doi:10.1093/brain/awr107
- Yücel, M., Volker, C., Collie, A., Maruff, P., Danckert, J., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2002). Impairments of response conflict monitoring and resolution in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 32(7), 1251–1260.
- Zakrzewska, M. Z., & Brzezicka, A. (2014). Working memory capacity as a moderator of load-related frontal midline *theta* variability in Sternberg task. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 399. doi:10.3389/fnhum.2014.00399
- Zandbelt, B. B., & Vink, M. (2010). On the role of the striatum in response inhibition. *PloS One*, 5(11), e13848. doi:10.1371/journal.pone.0013848
- Zandbelt, B. B., Bloemendaal, M., Neggers, S. F. W., Kahn, R. S., & Vink, M. (2013). Expectations and violations: delineating the neural network of proactive inhibitory control. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2015–2024. doi:10.1002/hbm.22047
- Zandbelt, B. B., van Buuren, M., Kahn, R. S., & Vink, M. (2011). Reduced proactive inhibition in schizophrenia is related to corticostriatal dysfunction and poor working memory. *Biological Psychiatry*, 70(12), 1151–1158. doi:10.1016/j.biopsych.2011.07.028
- Zangaglia, R., Pacchetti, C., Pasotti, C., Mancini, F., Servello, D., Sinforiani, E., ... Nappi, G. (2009). Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1621–1628. doi:10.1002/mds.22603
- Zappia, M., Montesanti, R., Colao, R., & Quattrone, A. (1994). Usefulness of movement time in the assessment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 241(9), 543–550.
- Zarow, C., Lyness, S. A., Mortimer, J. A., & Chui, H. C. (2003). Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Archives of Neurology*, 60(3), 337–341.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., ... Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(3), 184–192. doi:10.1097/WNN.0b013e318145a6f6
- Zhang, J., Wei, L., Hu, X., Xie, B., Zhang, Y., Wu, G.-R., & Wang, J. (2015). Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of intrinsic brain activity. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(1), 23–30. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.017
- Zhang, S., & Li, C. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human *precuneus* by resting state fMRI. *NeuroImage*, 59(4), 3548–3562. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.023
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S. L., & Ding, M. (2008). Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor *beta* rhythm. *Neuroscience*, 156(1), 238–246. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.061
- Zhang, Z., Wang, Li, Wen, & Xu. (2014). Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clinical Interventions in Aging*, 275. doi:10.2147/CIA.S47367"
- Zhao, Y., Tang, D., Hu, L., Zhang, L., Hitchman, G., Wang, L., & Chen, A. (2014). Concurrent working memory task decreases the Stroop interference effect as indexed by the decreased *theta* oscillations. *Neuroscience*, 262, 92–106. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.12.052
- Zhornitsky, S., Rizkallah, E., Pampoulova, T., Chiasson, J.-P., Lipp, O., Stip, E., & Potvin, S. (2012). Sensation-seeking, social anhedonia, and impulsivity in substance use disorder patients with and without schizophrenia and in non-abusing schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 237–241. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.046